

PROLIFERATIONS EPITHELIALES INTRA-ALVEOLAIRES DE TYPE BRONCHIQUE

Adénomatosis et soi-disant cancer alvéolaire

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 novembre 1952

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

RIFFAT Georges

né le 16 Octobre 1922 à Lyon



MAZEL & POLGE

6^{bis}, Rue Janin

LYON

1953

**PROLIFÉRATIONS ÉPITHÉLIALES
INTRA-ALVÉOLAIRES**

Adenomatosis et soi-disant cancer alvéolaire

PROLIFERATIONS EPITHELIALES INTRA-ALVEOLAIRES DE TYPE BRONCHIQUE

Adénomatosis et soi-disant cancer alvéolaire

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 novembre 1952

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

RIFFAT Georges

né le 16 Octobre 1922 à Lyon



MAZEL & POLGE
6^{bis}, Rue Janin
LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	MM. J. LEPINE.
Doyen	H. HERMANN.
Assesseur	J. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, VILLARD, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT.
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT.
Clinique chirurgicale A.....	SANTY.
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique oto-rhino-laryngologique	REBATTU.
Clinique urologique	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériolog.	SEDALLIAN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET.
Clinique gynécologique	POILLOSON.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.
Clinique stomatologique	DUCLOS.
Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge	BERNHEIM.
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER.
Physiologie	HERMANN.
Anatomie pathologique	J.-F. MARTIN.
Physique biologique, radiologique et physiothérapie	PONTHUS (détaché
	Beyrouth).
Médecine du travail.....	MAZEL.
Parasitologie et pathologie exotique.....	GARIN.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBON.
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	DELORE.
Anatomie	GABRIELLE.
Pathologie interne	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME.
Pathologie chirurgicale	MALLET GUY.
Histologie	NOEL.
Pharmacie galénique	REVOL.
Médecine légale et déontologie.....	BOURRET.
Thérapeutique	LEVRAT.
Hygiène	SOHIER.
Biologie médicale	JOURDAN.
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND.
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN.



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chimie organique et toxicologie.....	MM. BADINAND.
Obstétrique	BANSSILLON.
Pharmacie et pharmacologie.....	DRENON.

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique	MM. BERGER.
Parasitologie	COUDERT.
Parasitologie	ROMAN.
Histologie	TUSQUES.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale....	MM. BRUN.	Obstétrique	MM. BROCHIER.
Pathologie médicale....	GIRARD M.	Obstétrique	MAGNIN.
Pathologie médicale....	GIRARD P.	Anatomie pathologique.	GUICHARD A.
Pathologie médicale....	JEUNE.	Anatomie	LATARJET M.
Pathologie médicale....	VACHON.	Neuro-chirurgie	LECUIRE.
Pathologie chirurgicale.	BERARD.	Oto-Rhino-Laryngologie.	MAYOUX.
Pathologie chirurgicale.	DARGENT.	Ophtalmologie	PAUFIQUE.
Pathologie chirurgicale.	DESJACQUES.	Urologie	PERRIN.
Pathologie chirurgicale.	LABRY.	Dermato-Syphiligraphie.	THIERS.
Pathologie chirurgicale.	MANSUY.	Médecine légale et médecine du travail.....	ROCHE.
Pathologie chirurgicale.	TRILLAT A.		
Pathologie chirurgicale.	GUILLET.		

CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGE

Chimie biologique....	MM. CREYSEL.	Hygiène.....	MM. COUTURE.
Physiologie.....	CIER.	Bactériologie..	BERTOYE A.

CHARGE DE COURS COMPLEMENTAIRE

Physique pharmaceutique.....	M. DORCHE.
------------------------------	------------

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. DUFOURT, Président, SANTY, MARTIN, BRUN.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Ce travail est dédié en témoignage de
mon affection et de ma reconnaissance.

A MA SŒUR

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUFOURT

Professeur de Clinique de la Tuberculose

Nous avons apprécié durant un semestre d'Internat son esprit de clarté et de synthèse.

Il a reçu de façon bienveillante le projet de thèse que nous lui avons soumis.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre gratitude respectueuse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SANTY
Professeur de Clinique chirurgicale

Il nous a permis d'utiliser la riche documentation dont sont tirées la plupart des observations de notre thèse.

Bien que nous n'ayions pas été son interne, il a accepté d'être de notre jury.

Qu'il soit sûr de notre reconnaissance et de notre respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-F. MARTIN

Nous le remercions à plus d'un titre : d'une part pour les cours si clairs qu'il fait chaque année aux étudiants, puis pour la bienveillance avec laquelle nous avons été accueilli dans son laboratoire, enfin pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de venir juger notre ouvrage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. BRUN
Médecin phtisiologue des Hôpitaux

Il a été notre premier maître en phtisiologie. Nous conservons un grand souvenir de ce semestre où un maître enthousiaste et bienveillant a su nous faire aimer cette discipline et nous déterminer à poursuivre dans cette voie; plus tard il nous a accueilli dans sa conférence de phtisiologie.

Qu'il soit ici remercié et assuré de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. GALY

Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu la joie d'être son interne, puis de continuer à bénéficier de son enseignement clair, vivant, original, au laboratoire de pneumologie du Pavillon O.

Nous sommes heureux de lui exprimer ici notre respectueuse amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GAUCHERAND

Médecin accoucheur des Hôpitaux

Il nous a témoigné à deux reprises une grande bonté.

Qu'il en soit ici remercié.

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CREYSSSEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DESJACQUES

MONSIEUR LE PROFESSEUR CIBERT

MONSIEUR LE DOCTEUR NAUSSAC

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAUL GIRARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. RAVAUT

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR SOUSTELLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRUN

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUFOUT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GALY

MONSIEUR LE DOCTEUR NAUSSAC

MONSIEUR LE PROFESSEUR DECHAUME

MONSIEUR LE DOCTEUR LAGEZE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. RAVAUT

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS

G. VIGNON et P. MICHAUD

P. MARTIN-NOEL et G.^e COLLENET

J. FAVRE-GILLY et J. GAILLARD

P. CAHEN et P. MILLERET

M. DEVIC et A. GILBERTAS

A NOTRE CONFERENCIER DE MEDICAT

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL GUINET

Médecin des Hôpitaux

A TOUS MES AMIS DE L'INTERNAT,

PROLIFÉRATIONS ÉPITHÉLIALES INTRA-ALVÉOLAIRES DE TYPE BRONCHIQUE

Adénomatosis et soi-disant cancer alvéolaire

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Il n'est pas rare, à l'examen microscopique de pièces pulmonaires provenant d'autopsie, d'exérèse, de biopsie, de constater la présence de proliférations épithéliales de type bronchique différencié tapissant les parois alvéolaires.

La prolifération est cylindrique et la présence de cils ou de mucus fréquente; l'arrangement des cellules est variable, de même que leurs caractères histologiques allant de la malignité évidente à un aspect voisin de la normale. *L'aspect peut se limiter à un point de la pièce ou celle-ci tout entière présenter cette disposition.*

Le poumon ainsi remanié prend un *aspect adénomateux qui explique le nom proposé d'adénomatose* et les erreurs initiales qui font de certains cas des métastases de cancers glandulaires.

Cette modification parenchymateuse est en général facilement décelée à un examen microscopique tant soit peu attentif, cependant il faut signaler deux facteurs qui pourraient modifier l'aspect classique;

La présence de mucus dans les alvéoles et l'existence d'une surinfection associée peuvent rendre parfois plus difficile l'interprétation, mais il est rare que d'autres prélèvements sur la pièce ne permettent pas un diagnostic précis.

Ensuite la préparation peut ne pas avoir été faite soigneusement, soit coupe trop épaisse, soit inclusion dans la paraffine médiocre, l'épithélium parasite se détache en bloc du plan de la cloison alvéolaire. Il s'agit d'un artefact quelquefois difficile à éviter, NEUBUERGER et

GEEVER en ont signalé la fréquence, nous même l'avons observé sur une de nos coupes, enfin l'aspect est souvent rencontré dans l'abondante iconographie que nous avons dépouillée pour notre travail.

Cet aspect anormal n'a pas manqué d'intéresser les anatomopathologistes depuis MALASSEZ. Le développement de la chirurgie thoracique, la sûreté des thoracotomies exploratrices ont permis une énorme extension de la chirurgie des néo-formations pulmonaires et permis un diagnostic plus fréquent de l'affection. Aussi les publications abondent, énumérer tous les auteurs serait fastidieux et sans intérêt car tous ne décrivent pas la même chose : les uns ne voient qu'un aspect insolite d'un néoplasme bronchogénique, d'autres décrivent une tumeur de topographie entièrement alvéolaire.

En 1876, MALASSEZ décrit dans les *Archives de Physiologie* un cancer encéphaloïde du poumon où les alvéoles sont tapissées d'un épithélium cylindrique régulier qui forme par place des papilles intra-alvéolaires riches en mucus. Il s'étonne de la bénignité histologique contrastant avec l'extension de la tumeur par voie lymphatique et pleurale. Il attribue à ce néoplasme singulier une origine bronchique.

Longtemps l'affection paraît extrêmement rare, on ne peut citer que les noms de HELLY, en 1907, qui décrit une forme sans métastase, de MUSSËR, en 1903, de LÖHLEIN, de KRETSCHNER en Allemagne, de K. GORDON en Angleterre; MASSON commentant l'observation de MALASSEZ dans son *Traité classique* affirme n'avoir jamais rencontré de cas semblable.

Puis succède une ère où les observations se multiplient, citons les travaux de SAYAGO (1934), OBERNDORFFER (1930), SWEANY (1935), RICHARDSON (1940), DACIE et HOYLE (1943), MORRIS-A. SIMON (1948), SHIPNEY (1949), JOHN-J. MAYER (1950), presque tous Américains. En France, après MALASSEZ, AMEUILLE, en 1946, fait une revue générale de la question dans la thèse de Mlle Odile SCHWEISGUTH, à propos d'une observation, tandis que l'école lyonnaise signale, avec MM. GALY, BAUD, DUPREZ, avoir rencontré deux fois cet aspect; citons enfin une observation récente de Mme BERTRAND-FONTAINE.

A la vérité, alors que certains se contentent de signaler un aspect microscopique inattendu, d'autres auteurs cherchent à pousser plus avant.

Il y a tout d'abord ceux que la pathogénie de cet aspect préoccupe : les uns s'appuyant sur les travaux de NEUBUERGER et GEEVER, de BELL

concluent avec HERBUT que la prolifération est d'origine bronchique, tandis que WOOD et PIERSON, TAFT et NICKERSON pensent à une origine alvéolaire.

Pour les aspects localisés, on peut conclure des travaux de HERBUT, de POLICARD, à une origine bronchiolaire.

En 1939, BONNE le premier évoque la parenté histologique entre la maladie humaine et une maladie animale, l'adénomatose ovine ou jaagziekte, WOOD et PIERSON tentent de transmettre la maladie humaine à l'animal.

En 1940, GRADY et STEWART provoquent des cancers pulmonaires intra-alvéolaires avec des dérivés des hydrocarbures.

Grâce à ces travaux, presque tous les articles modernes citeront l'hypothèse virale ou néoplasique et apporteront des arguments variables dans un sens ou l'autre. Les articles de NEUBUERGER et GEEVER (1943), d'OSSERMAN et NEUHOFF (1946), de SWAN (1949), constituent des synthèses importantes de nos connaissances actuelles. L'époque récente voit les beaux travaux de l'école de la Mayo-Clinic », sur le diagnostic cytologique de l'affection avec MAC DONALD, GOOD, THERON CLAGETT, GRIFFITH.

Conjointement, nous citerons en pathologie vétérinaire les travaux de DUNGALL et GISLASON, de COWDRY, de THEILER, ceux français de AYNAUD PEYRON et FALCHETTI.

De la lecture de cette masse de documents, on retire l'impression de disparité entre les faits étudiés; la variété des termes employés traduit bien les controverses suscitées par ces aspects histologiques peu connus, nous énumérerons les principaux.

Adenoma like tumor (HELLY).

Primary multiple alveolar cell tumor (NEUBUERGER).

Papillary gelatinous adenocarcinoma (BRIESE).

Mucocellular papillary carcinoma (OSSERMAN et NEUHOFF).

Alveolar cell cancer (SWEANY).

Multicentric alveolar cell carcinoma (REUSS).

Carcinomatoides alveogenica multicentria (WHITE et CASILLI).

Diffuse primary alveolar epithelial carcinoma (GÖDEL).

Adenomatosis (RICHARDSON) avec la subdivision en adénomatosis bénigne et maligne de Swan.

Diffuse epithelial hyperplasia.

Carcinosis (BONNE).

Enfin le terme récent d'épithéliomatose (AMEUILLE et SCHWEISGUTH, 1946).

Actuellement on emploie surtout : adenomatosis et so called alveolar cell cancer, bien souvent d'ailleurs l'un pour l'autre et sans préjuger des intentions étiologiques ou pathogéniques.

*
**

Travaillant au « Laboratoire de pneumologie de la Clinique chirurgicale du Professeur SANTY », nous avons rencontré neuf fois cet aspect de prolifération intra-alvéolaire. Nous nous proposons, à la suite d'une observation de notre Maître, Monsieur le Professeur DUFOURT, de faire une revue critique des quelques observations publiées à ce jour.

Tous les aspects ne sont pas comparables et la première simplification qui viendra à l'esprit serait de distinguer des :

Prolifération maligne soit en aspect localisé, soit en processus généralisé (soi-disant cancer alvéolaire).

Et prolifération bénigne : Les réactions au cours des scléroses seraient à éliminer du cadre des adénomatoses vraies.

Malgré son apparence, cette distinction est peu satisfaisante : si elle sépare arbitrairement l'adénomatose du soi-disant cancer alvéolaire, elle rapproche sclérose et adénomatose qui n'ont aucune parenté morphologique. Un caractère important est laissé dans l'ombre : la diffusion du processus.

Il est en effet évident que même si l'on oppose adénomatose et cancer alvéolaire ils posent des problèmes histologiques très voisins.

Aussi nous adopterons le plan d'étude suivant :

Les hyperplasies épithéliales cylindriques dans les scléroses.

Tous les auteurs qui ont étudié les scléroses ont signalé la fréquence de prolifération d'épithélium cubique ; HERBUT, PLAUCHU, BELL, mais l'aspect cylindrique est l'exception.

Puis nous verrons les tumeurs isolées uniques du poumon à caractère de prolifération cylindrique intra-alvéolaire : formes unicentriques.

Enfin nous examinerons les formes multicentriques, en distinguant adénomatosis et « so called alveolar cell cancer ».

CHAPITRE PREMIER

LA PROLIFÉRATION EST LOCALE DANS LE CADRE D'UNE INFLAMMATION OU D'UNE ATELECTASIE CHRONIQUES

Avant d'étudier les proliférations différenciées intra-alvéolaires que l'on rencontre dans certaines affections pulmonaires néoplasiques ou très voisines, nous tenons à envisager celles que l'on voit dans les scléroses.

A côté des reconstructions épithéliales cubiques, on peut voir des aspects de prolifération de cellules cylindriques intra-alvéolaires. Ce fait déjà signalé par M. M. PLAUCHU dans sa thèse nous a paru d'une grande importance.

En dehors d'une observation personnelle, nous en avons retrouvé deux exemples analogues dans un travail de SWEANY (U.S.A.) et dans un article de DELARUE.

Nous évoquons rapidement à ce sujet les théories sur la genèse des « reconstructions » épithéliales.

**
*

OBSERVATION N° 1 (Originale)

Mme M..., malade de 77 ans, lingère, entre dans le service du Docteur LAGÈZE pour congestion pulmonaire trainante. Les antécédents n'ont rien de très particulier; elle a eu un enfant à l'âge de 20 ans, et a subi une appendicectomie à 63 ans.

Dans son passé pulmonaire, on note une pleurésie à l'âge de 30 ans qui ne fut pas ponctionnée, deux congestions pulmonaires de la base droite dans ces dix dernières années, elle tousse chaque hiver. En septembre 1950, elle présente un épisode congestif de la base droite avec point de côté, dyspnée modérée, température à 38° qui cède à un traite-

ment antibiotique (pénicilline et sulfamides). En décembre de la même année, elle rechute avec température à 38° et présente une expectoration mucopurulente abondante, non sanglante.

A l'arrivée dans le service du Docteur LAGÈZE, on se trouve devant une malade en état général médiocre asthénique, anorexique, avec dyspnée modérée, cyanose légère des lèvres, expectoration abondante. La température se maintient autour de 38°. L'examen pulmonaire révèle une matité de la base droite qui laisse bien passer les vibrations, il y a de gros foyers de râles fins et congestifs, tandis qu'à gauche il y a des râles crépitants dans la partie moyenne du poumon.

L'examen cardiaque est négatif, la tension est à 11/7, le pouls à 110, il n'y a rien à l'abdomen et l'examen neurologique est négatif. Les examens paracliniques montrent un léger disque d'albumine avec des cylindres hyalins dans les urines. La V. S. est à 50 %, et il y a une anémie discrète à 4 millions.

Les radiographies pulmonaires montrent :

A droite, un flou de la base masquant les côtés et remontant jusqu'au cinquième espace. On note une calcification parenchymateuse sous-claviculaire. Le hile semble un peu gros du fait d'une aorte ascendante volumineuse.

A gauche, la trame pulmonaire paraît exagérée et il y a des images en mie de pain dans les 2/3 supérieurs, un aspect excavé le long du bord gauche. Si le cœur paraît un peu gros, on ne peut apprécier exactement son volume. Il n'y a pas de déviation de la trachée.

La radiographie de profil montre une condensation du lobe moyen, le lobe inférieur droit présente un aspect en mie de pain.

En somme, devant ce tableau, on peut évoquer :

Une tuberculose trainante du vieillard, mais il n'y a pas de B. K. dans l'expectoration.

Un cancer pulmonaire.

Un dilatation des bronches.

La mort se produit le 9 janvier 1951, quatre jours après l'hospitalisation. L'autopsie est pratiquée le 10 janvier.

A l'ouverture du thorax, on constate de petits épanchements séropurulents dans la plèvre gauche et des adhérences nombreuses et étendues de la plèvre droite. Le poumon droit est le siège d'une condensation totale du lobe moyen et subtotale du lobe inférieur, le lobe supérieur est intact. Le poumon gauche présente une condensation irrégulière intéressant l'ensemble du lobe inférieur; les parties condensées présentent un aspect rougeâtre à la coupe, évoquant l'hépatisation.

On injecte de la gélobarine dans les deux poumons; il n'y a ni sténose bronchique ni bronchectasie, mais la baryte pénètre plus difficilement dans les régions condensées comme le prouve une radiographie de la pièce.

On incise alors les bronches, on ne trouve ni tumeur ni sténose. À la dissection minutieuse, on note à ce moment que le parenchyme présente quelques points en voie de nécrose purulente.

Le reste de l'autopsie montre un cœur normal, le foie est normal, il y a des calculs dans la vésicule. On note un volumineux fibrome utérin

calcifié. Le péritoine est indemne. Il n'y a pas d'adhérences aux organes voisins.

On prélève un fragment de poumon à la périphérie du lobe inférieur droit, un fragment près de la bronche lobaire inférieure, un fragment de fibrome est également envoyé à l'examen anatomo-pathologique.

L'examen microscopique montre sur toutes les coupes examinées des lésions de sclérose extrêmement importantes dissociant le parenchyme pulmonaire. Les bronches de petits calibres ne présentent pas de grosses altérations morphologiques. On trouve des plages d'alvéolite intense alternant avec d'autres où la sclérose est si importante qu'elle réalise une homogénéisation conjonctive.

A côté de zones où les alvéoles pulmonaires persistent intactes, d'autres zones présentent des alvéoles tapissées de cellules cylindriques hautes quelquefois ciliées, sans anomalie nucléaire. Parfois l'épithélium présente un aspect pseudo-stratifié, mais les noyaux restent basaux et très réguliers. Cette bordure alvéolaire parasite est plus colorée que le reste de la coupe et se détache parfois de la paroi alvéolaire, artefact de préparation que nous avons déjà signalé. On constate alors que les parois alvéolaires sont modérément épaissies mais sans excès, il n'y a pas de disposition papillaire.

Les colorants spéciaux montrent une disposition alvéolaire vraie, et l'absence de cellules mucipares.

Enfin, il y a des îlots intrascléreux, ayant perdu toute polarité bronchique, qui présentent un épithélium cylindrique similaire à celui des alvéoles.

En somme, il s'agit d'un poumon scléreux où l'on constate, d'une part, des lésions de sclérose ordinaire, d'autre part, des lésions inhabituelles avec une poussée épithéliale intra-alvéolaire cylindrique et kyste intra-scléreux de même nature.

Le fibrome ne présentait pas de signes de dégénérescence.

OBSERVATION N° 2 (DRYMALSKI, THOMPSON, SWEANY)

Une femme de 45 ans présente une affection tuberculeuse avec B. K. dans l'expectoration en 1933. On tente un pneumothorax en 1933, mais on doit l'interrompre rapidement du fait de l'apparition progressive de la dyspnée. En août 1934, elle fait une hémoptysie importante, et son état général ne fait qu'empirer; elle perd des forces, maigrit et présente une toux tenace et intermittente. Quand on l'examine, elle est dyspnéique. Les examens physique et radiologique montrent une infiltration du poumon droit et de la partie moyenne du poumon gauche. On note, par ailleurs, un hippocratisme digital léger. A cette époque tous les examens paracliniques, la recherche des B. K., la bronchoscopie et l'examen cytologique des crachats sont négatifs. Aucun diagnostic précis n'est fait, on hésite entre tuberculose et néoplasme pulmonaire.

La malade meurt après cinq mois d'hospitalisation, très dyspnéique. La maladie a duré un an et demi en tout.

L'autopsie est pratiquée six heures après la mort.

A l'ouverture, la plèvre droite est symphysée, le poumon droit est entièrement condensé, gris hépatisé; à gauche il en est de même, mais uniquement dans la partie moyenne du poumon.

L'examen microscopique montre que le tissu pulmonaire anormal est remplacé en de larges secteurs par des alvéoles tapissées de cellules cuboïdes occasionnellement cylindriques. Il y a de temps à autre des formations papillaires. Les cellules présentent des noyaux ronds, hyperchromatiques, basophiles; le cytoplasme est éosinophile; il n'y a que très peu de mitoses. On remarque une énorme prolifération très anarchique de tissu conjonctif interstitiel et des vaisseaux lymphatiques. Une vieille lésion tuberculeuse encore caséuse mais bien encapsulée est retrouvée. Il n'y a pas d'inflammation périfocale.

Les auteurs considèrent cette lésion comme une forme inhabituelle de l'adénomatose; on ne peut accepter cette conclusion : le polymorphisme des cellules tantôt cuboïdes tantôt cylindriques, l'épaississement des cloisons alvéolaires, l'étiologie tuberculeuse certaine, le pneumothorax, tout plaide en faveur d'une fibrose pulmonaire avec sclérose très particulière.

Notre troisième exemple sera un bref résumé de l'observation très complète de DELARUE et ses collaborateurs (malade de 40 ans morte dans la dyspnée et la cyanose).

Le poumon est très remanié par la sclérose; on trouve d'une part des lésions banales de pneumonie réticulée hypertrophique et atrophique, une prolifération collagène importante — et, d'autre part, des lésions particulières: cavités kystiques tapissées d'un épithélium cylindrique cilié mucipare, sans aucun caractère de malignité; certaines alvéoles sont tapissées par un épithélium tout à fait semblable. Le cas se distingue du nôtre car les ganglions sont bourrés d'un épithélium cylindrique mucipare réalisant de véritables cryptes intra-ganglionnaires.

De cette observation éminemment intéressante, DELARUE pense pouvoir affirmer que les poussées épithéliales intra-alvéolaires sont le fait d'une métaplasie des cellules alvéolaires et non d'une hyperplasie bronchique. La prolifération cylindrique serait un nouvel exemple de la prééminence des perturbations fonctionnelles sur les spécificités cellulaires originelles, car « la morphologie des tissus est déterminée par leur fonction qui détermine leurs adaptations ». La présence de cellules anormales dans les ganglions ne plaiderait pas pour une métastase, mais en faveur d'une synergie réactionnelle étroite entre ganglions et organes tributaires.

L'école lyonnaise a bien étudié les aspects de la sclérose avec les travaux de FAVRE. Parmi ceux-ci, citons la thèse de M. PLAUCHU qui examine entre autres les réponses du parenchyme pulmonaire à la sclérose. Il distingue deux choses :

- la prolifération du tissu collagène;
- les reconstructions épithéliales qu'il qualifie d'adaptations épithéliales.

« Ces dernières sont soit de petits kystes intra-scléreux, soit des lames de cellules cubiques qui plongent dans la sclérose. Parfois il s'agit de bourgeons pleins qui se creusent ultérieurement. Les proliférations sont en général constituées d'un épithélium cubique; cependant dans certains cas il y a une sorte de différenciation progressive et l'on passe de la cellule cubique à la cellule cylindrique. »

Comment interpréter ces adaptations épithéliales ?

On peut les considérer comme des dérivés de cellules alvéolaires. C'est l'opinion à laquelle revient DELARUE; mais il est difficile d'admettre qu'une cellule conjonctive mésenchymateuse puisse donner des cellules cylindriques ciliées et mucipares.

On peut au contraire admettre la vieille théorie de la prolifération des voies excrétrices de CHARCOT, RANVIER, CORNIL, reprise ultérieurement par N. FIESSINGER.

POLICARD, en 1929, admet la nature épithéliale de ces néo-constructions et en fait des cellules bronchiolaires qui poussent au sein de la sclérose; cela s'expliquerait aisément par la rétraction lente mais fatale que subit le tissu conjonctif, et par la prolifération active dont sont capables les cellules épithéliales des bronchioles.

En 1930, CAUSSADE et ISIDOR, dans une observation de sclérose curieuse, décrivent des bourgeons pleins qui continuent les bronchioles et dans lesquels on distingue des cellules cylindriques; ils font un rappel des théories et admettent implicitement l'origine bronchiolaire de ces bourgeons.

Les cas de sclérose que nous avons sélectionnés diffèrent en ce sens que les cellules cylindriques sont en nombre inhabituel et d'autre part qu'elles ont une disposition intra-alvéolaire prenant pour stroma la paroi alvéolaire; mais il y a coexistence de plages où la sclérose a une allure classique.



Il nous semble que notre observation a une importance cruciale. En effet, la présence de kystes intrascléreux avec un épithélium cylindrique plaide fortement en faveur de l'origine bronchique des adaptations épithéliales. Ensuite il est démontré que dans une sclérose par ailleurs banale des aspects alvéolaires épithéliaux cylindriques peuvent exister et poser un diagnostic au moins théorique avec l'adénomatose pulmonaire. En réalité, le diagnostic est relativement aisé, car on retrouve toujours des endroits où le poumon est sclérosé et mutilé. Mais ces faits font comprendre les règles de prudence édictées par SWAN : ne pas faire le diagnostic d'adénomatose quand les parois alvéolaires sont épaissies et que les cellules sont cuboïdes au lieu d'être cylindriques.

CHAPITRE II

LES FORMES UNICENTRIQUES

Nous avons envisagé les proliférations intra-alvéolaires des scléroses, leur diagnostic est aisé car il s'agit d'un aspect localisé.

Nous étudierons maintenant les proliférations alvéolaires unicentriques que l'on rencontre dans les cancers du poumon. Il s'agit de tumeurs solitaires intra-pulmonaires du type adénocarcinome qui, à l'examen histologique, présentent l'aspect de « cancer alvéolaire ». L'expérience enseigne que l'on peut en réalité voir deux aspects :

- soit strictement intra-alvéolaire;
- soit un mélange de lésions néoplasiques banales avec destruction du parenchyme, et d'aspect de proliférations intra-alvéolaires.

On conçoit qu'à propos de ces cas rares jusqu'à maintenant, on ait pu poser la question d'une origine alvéolaire ou bronchiolaire de la tumeur. A propos de trois observations du premier type et de deux du second type, nous avons recherché des cas analogues déjà publiés.

C'est ainsi que nous avons choisi une observation de LAPPLEY et FISHER, une de MAC DONALD, et emprunté quelques cas à la belle statistique de WATSON et SMITH.

1° Une tumeur solitaire du poumon présente un aspect microscopique intra-alvéolaire.

Notre première observation est celle de LESTER W.-Paul et John-H. JULH.

OBSERVATION N° 1

Elle concerne un homme de 42 ans qui présentait des douleurs dans la hanche gauche depuis quatre mois. En même temps, il avait remarqué un essoufflement et une expectoration abondante.

La radiographie montrait une masse arrondie dans le médiastin supérieur, et dans le poumon droit une condensation à la partie moyenne que l'on interprète comme une atélectasie.

Le film de la hanche révèle une destruction de l'os.

Malgré un traitement symptomatique, il y a évolution rapide vers la mort.

A l'autopsie, le protocole ne fait pas état des constatations microscopiques.

Au microscope, il y a la disposition intra-alvéolaire habituelle, les cellules sont très malignes, certaines sont ciliées, il y a d'innombrables mitoses.

Il y a des métastases dans le péricarde, les ganglions, les surrénales, le sternum en plus de l'atteinte de la hanche.

L'observation suivante est due à l'Ecole de la « Mayo-Clinic » avec MC DONALD et THERON-CLAGETT.

OBSERVATION N° 2

Un homme de 49 ans est vu pour la première fois le 8 juillet 1949. Il se plaint d'une toux chronique avec expectoration jaunâtre abondante depuis quatre mois. La fièvre avait fait son apparition mais avait été jugulée par la pénicilline; par ailleurs son état général avait décliné avec une perte de poids de 5 kilogrammes.

L'examen montrait une matité de la base gauche du thorax, la V.S. était à 40 mm. par heure.

A la radiographie, il y avait une surélévation du diaphragme gauche, du liquide à droite et une masse mal circonscrite, dans le lobe inférieur droit.

On pense à un néoplasme du poumon droit. La bronchoscopie est négative, mais l'examen des crachats montre des cellules cancéreuses.

L'intervention consiste en une pneumonectomie droite. A l'examen macroscopique, la tumeur est de repérage aisé, sa section est rosâtre, les bronches sont indemnes, les ganglions ne sont pas envahis. En somme lésion isolée dans un poumon par ailleurs sain.

Le microscope montre la disposition intra-alvéolaire, les cellules étaient suspectes de malignité.

Les suites opératoires sont simples, mais on n'a pas de recul.

Ces cas ne sont pas des raretés, dans un article récent William-L. WATSON et Robert-R. SMITH ont rapporté 33 cas de cancers alvéolaires auxquels ils attribuent d'emblée une origine bronchiolaire, nous ne discuterons pas ici cette affirmation, mais ils donnent un tableau des caractéristiques principales de leurs propres observations.

Ils trouvent 14 cas de tumeurs solitaires ou de masse de projection hilaire dans lesquels ils ont retrouvé l'aspect d'adéno-carcinome

intra-alvéolaire, aussi nous donnerons un bref aperçu de chacun de ces cas. Pour faciliter les recherches bibliographiques, nous donnons le numéro de la statistique de ces auteurs. (N^{os} 5, 6, 9, 11, 16, 17, 20, 21, 25, 26, 27, 29, 30, 31.)

OBSERVATION N° 3

Chez une femme de 61 ans, qui tousse depuis deux mois, on trouve dans le lobe moyen droit une masse solitaire avec une légère réaction pleurale, la bronchoscopie et l'examen cytologique des crachats sont négatifs, on fait de la radiothérapie et la malade meurt six mois après, l'aspect microscopique était malin et il y avait des métastases.

OBSERVATION N° 4

On constate une douleur lombaire depuis deux mois chez un homme de 55 ans. Il a une masse arrondie dans le lobe supérieur gauche, la bronchoscopie et l'examen cytologique sont muets. Malgré un traitement radiothérapique, le malade meurt sept mois après, il y avait des métastases.

OBSERVATION N° 5

Un homme de 48 ans souffre du dos depuis six mois, on découvre une masse hilaire. La bronchoscopie et la cytologie sont négatives. Il meurt au bout de onze mois, il y avait des métastases.

OBSERVATION N° 6

On découvre à un examen systématique une masse infiltrant le lobe supérieur droit chez un homme de 50 ans. On effectue une thoracotomie, suivie d'une pneumonectomie, il est en bonne santé cinq ans après.

OBSERVATION N° 7

Un homme de 62 ans « souffre dans la poitrine » depuis un mois. Il a une masse dans le sommet droit. L'examen cytologique attribue la mention P. V. aux cellules recueillies (très néoplasiques).

On fait une pneumonectomie, il va bien vingt-six mois après.

OBSERVATION N° 8

Une femme de 58 ans se plaint de douleur et de wheezing depuis un mois. L'examen cytologique montre des cellules très malignes (P. V.), il s'agit d'un nodule solitaire du lobe supérieur gauche. Elle meurt six mois après la pneumonectomie avec de nombreuses métastases.

OBSERVATION N° 9

On trouve une masse solitaire sans aucun signe clinique dans le lobe supérieur droit, il y a des métastases, la mort se produit douze mois après la découverte.

OBSERVATION N° 10

Une femme de 43 ans est trouvée porteuse à un examen systématique d'un nodule sous-claviculaire gauche, tous les examens sont négatifs.

On fait une thoracomie et une pneumonectomie, elle vit encore huit mois après l'intervention.

OBSERVATION N° 11

Un homme de 66 ans tousse depuis neuf mois, il a une masse hilare plus une atélectasie. l'aspect des cellules expectorées est peu malin (P. II) on fait de la radiothérapie, il vit encore au bout de trois mois de traitement.

OBSERVATION N° 12

Homme de 50 ans, dyspnéique depuis cinq mois, présente une masse dans le lobe supérieur gauche. l'examen des crachats montre des cellules néoplastiques (P. III) pneumonectomie, en vie deux mois après l'intervention.

OBSERVATION N° 13

Une femme de 54 ans est dyspnéique, elle a une masse dans le lobe supérieur droit; elle subit une pneumonectomie, elle décède six mois après, l'examen avait montré des cellules néoplasiques dans les crachats (P. III).

OBSERVATION N° 14

Une femme de 55 ans présente une tumeur dans le lobe supérieur droit, dans les crachats des cellules néoplasiques (P. IV) pneumonectomie, elle vit trois mois après l'intervention.

OBSERVATION N° 15

Un homme de 41 ans tousse depuis douze mois, il présente une masse hilare droite. l'expectoration montre des cellules néoplasiques (P. IV). On pratique une exérèse puis de la radiothérapie, en vie trois mois après l'intervention.

OBSERVATION N° 16

Une femme de 49 ans présente une tumeur dans le lobe supérieur droit asymptomatique, l'examen des crachats montre les cellules suspectes (P. III). Elle vit deux mois après l'intervention qui a consisté en une lobectomie.

Voici maintenant le résumé des trois observations auxquelles nous avons eu accès.

OBSERVATION N° 17. — JU...

Cet homme de 45 ans souffre au printemps 1943, de douleurs articulaires aux chevilles et aux poignets, avec température et érythème. On pense à des phénomènes rhumatismaux; mais son médecin découvre dans le lobe supérieur gauche une image arrondie de la taille d'un œuf de poule.

Le malade qui voyageait pour ses affaires est vu d'abord à Paris, par le Professeur RIST qui l'envoie au Professeur DUFOURT quand il revient à Lyon. Des examens plus approfondis sont alors décidés, Casoni, Weinberg, etc... le Casoni est faiblement positif à la deuxième épreuve. Il y a une légère éosinophilie sanguine, on ne conclut cependant pas à un kyste hydatique, mais un traitement salicylé est ordonné, puis le Professeur DUFOURT l'adresse au Professeur SANTY soupçonnant un néoplasme pulmonaire.

A l'entrée, on est en présence d'une homme robuste, en parfait état physique. il n'a pas d'embonpoint, pas d'amaigrissement important. Le malade est fumeur, il tousse et crache un peu le matin, par ailleurs il n'a pas de signes respiratoires. La scopie montre une masse comme une orange aplatie occupant le sommet du lobe supérieur gauche. On note en outre quelques ganglions axillaires gauches.

Un pneumo diagnostic montre que la tumeur est intra-pulmonaire un peu de liquide apparaît à la suite de l'examen. On décide alors une pneumonectomie.

Le malade est opéré le 30 décembre 1943, par le Professeur SANTY.

L'opération est conduite sous anesthésie locale. Après la paroi le pneumo-diagnostic apparaît bien équilibré. Il n'y a aucune réaction à l'ouverture. Le lobe supérieur a quelques adhérences charnues que l'on sectionne, le lobe inférieur est libre, il y a un peu de liquide

La masse paraît intra-parenchymateuse, lisse, lourde, on s'attaque au pédicule qui ne présente d'autre difficulté que des adhérences postérieures. La bronche est assez sensible et son attouchement provoque des secousses de toux, on infiltre le pédicule mais on a de la peine à obtenir l'analgésie. On enlève une énorme artère pulmonaire, puis on ligature les différents éléments du pédicule. L'opération est bien supportée, la tension reste à 13/7, à aucun moment le malade n'a paru incommodé; fermeture sur drain de Monod dans le neuvième espace axillaire postérieur.

Les suites opératoires paraissent d'abord simples, le premier jour se passe bien, mais l'opéré commence à tousser.

Le deuxième jour, le malade tousse et crache abondamment, par le drain de Monod coule un liquide hématique; les clichés montrent un déplacement du médiastin vers la droite.

Dans les jours suivants, l'état s'améliore quelque peu, mais une tachyarythmie s'installe.

Une fistule apparaît le 10 janvier 1944 et le malade meurt le 18 janvier 1944.

L'examen de la pièce montre une tumeur ovoïde occupant tout le centre du lobe supérieur gauche, à la coupe, la masse a des reflets grisâtres ayant l'aspect d'un néoplasme métastatique.

L'examen histologique met en évidence un tissu pathologique pulmonaire dont les alvéoles sont envahies par épithélium cylindro-cubique uni-stratifié, les parois alvéolaires sont épaissies et infiltrées par des cellules inflammatoires.

L'épithélium est presque continu recouvrant les parois alvéolaires dont il est souvent détaché par des phénomènes de rétraction dus à la fixation.

Une coloration de Weigert fait apparaître les fibres élastiques des parois individualisant bien ces dernières de l'épithélium néoplasique; en de nombreux points, les cellules alvéolaires sont visibles sous les cellules cancéreuses. Les cellules de l'épithélium de recouvrement sont volumineuses à protoplasme clair, à gros noyau basal, il y a de rares mitoses, mais de nombreuses atypies nucléaires, de place en place les cellules tombent dans la lumière alvéolaire; sur certaines d'entre elles on distingue des ébauches de différenciation apicale cuticulaire, mais il n'y a pas de cils vibratiles. Quelques cellules contiennent du mucus colorable par le mucicarmin.

En résumé : Malade opéré pour un néoplasme primitif du poumon, l'aspect anormal à la coupe fait penser à une métastase, l'anatomie pathologique répond : cancer alvéolaire.

OBSERVATION N° 18. — CH... Jean.

Homme de 42 ans, adressé au Professeur SANTY pour une opacité pulmonaire, gauche, vue pour la première fois à un examen systématique, en octobre 1951.

En décembre 1951, la persistance de l'image fait pratiquer une bronchoscopie dans le service du Docteur LAGÈZE, qui montre une ulcération de la bronche supérieure gauche sans élément néoplasique au prélèvement et à l'aspiration. Le malade repart chez lui avec un traitement anti-infectieux.

En février 1952, il se sent asthénique, et revient dans le service du Docteur LAGÈZE, l'image s'est considérablement agrandie et à l'examen endoscopique on trouve une sténose du tronc lobaire supérieur gauche, d'où provient un peu de pus.

On pratique une biopsie et une aspiration qui ramène des cellules manifestement malignes, dont la morphologie évoque la nature adénocarcinomeuse, il n'y a pas de B. K.

L'examen radiologique montre alors une opacité dans le lobe supérieur gauche, en position frontale, elle est juxta-médiastinale, de profil, l'opacité paraît située dans la région ventrale du lobe.

Une thoracotomie exploratrice est alors décidée :

Le malade est en bon état général, présentant une légère dyspnée.

L'intervention est pratiquée le 26 février 1952, par le Professeur SANTY.

Après incision de la sixième côte gauche et soulèvement de l'omoplate, on résèque la côte.

A l'ouverture du thorax, on remarque un léger épanchement pleural et une pâleur anormale du parenchyme pulmonaire qui apparaît exsangue.

La surface apparente du lobe supérieur est d'aspect croûteux, couverte de nombreuses petites métastases et lorsque l'on glisse la main jusqu'au sommet du pédicule, on trouve celui-ci occupé par une masse néoplasique muriforme qui masque complètement l'artère pulmonaire, la compression de celle-ci expliquant la pâleur exsangue du parenchyme.

On prélève un fragment de la languette antero-inférieure du lobe pour examen. Le liquide pleural est aspiré, un drain est laissé dans le huitième espace, fermeture habituelle.

Les suites opératoires sont simples.

L'examen anatomopathologique montre : qu'il s'agit d'un épithélioma dit alvéolaire. Le caractère très malin des cellules est évident, certaines ont un aspect en chaton de bague analogue à celui de l'aspiration.

Rien n'évoque un néoplasme métastatique.

OBSERVATION N° 19. — MEL... Roger.

Il s'agit d'un employé de banque de 43 ans, qui ne présente pas d'antécédents importants. Il a eu une congestion pulmonaire en 1920 et subit une appendicectomie en 1930.

En mai 1950, alors qu'il est en pleine santé apparente, on découvre une image arrondie dans son poumon gauche. L'examen clinique est totalement négatif, on note seulement une submatité de la base droite, il tousse un peu, mais c'est un gros fumeur qui ne s'inquiète pas pour si peu.

Une nouvelle radiographie confirme une masse arrondie gauche avec une réaction hilairale marquée, le cul de sac droit est comblé.

On décide une bronchoscopie qui montre une carina normale ainsi que la bronche souche gauche. Tout ce que l'on retient c'est un aspect un peu arrondi et saillant de la face inférieure de la bronche lobaire supérieure gauche, la pince à biopsie glisse sur la muqueuse et l'on ne pense pas qu'il s'agisse d'un néoplasme. Les examens biologiques sont normaux, l'urée est à 0 g. 30 %, la numération montre 4.200.000 globules rouges et 5.200 blancs, les temps de saignement et de coagulation sont normaux.

Les réactions sérologiques sont négatives.

Devant cette tumeur inexpliquée, on fait, le 16 juin 1950, une thoracotomie complétée d'une pneumonectomie totale gauche. Il n'y a pas de détails sur les constatations peropératoires, les suites ont été simples.

On revoit le malade le 22 février 1952.

Après une période asymptomatique, son état général a commencé à décliner, il s'essouffle. La radiographie montre des foyers multiples dans le lobe inférieur droit que l'on considère comme des métastases.

La nature de la tumeur contraindiquant la radiothérapie, le malade repart chez lui avec un traitement symptomatique.

L'examen microscopique de la pièce opératoire montre un épithélioma dit à cellules alvéolaires, qui par place sont cylindriques et ciliées, on ne voit pas d'éléments mucipares.

Les cellules présentent de multiples atypies nucléaires, il y a des mitoses nombreuses, des aspects hyperchromatiques du noyau. Les parois alvéolaires sont épaissies, riches en fibres collagènes, il y a une grosse réaction scléreuse.

A l'intérieur des alvéoles, il y a des « amas » de cellules malignes avec de grosses altérations nucléaires, très analogues aux « clumps » de cellules que l'on retrouve quelquefois à l'examen cytologique des crachats.

Ainsi, il s'agit d'un dépistage systématique, la masse avait un caractère histologique de néoplasme intra-alvéolaire, une opération précoce n'a pas empêché une récurrence ultérieure.

A la lecture de ces diverses observations, on ne peut nier qu'il s'agisse de cancer pulmonaire et de cancer pulmonaire primitif.

Sans doute tous les cas ne comportent pas d'autopsie complète puisqu'un grand nombre concerne des sujets qui ont été opérés, mais ceux qui ont présenté une évolution ultérieure — et c'est la règle — ont eu les métastases habituelles au cancer pulmonaire; les taux de survie paraissent très voisins de ceux que l'on observe dans le cancer bronchogénique habituel. Peut-être la période asymptomatique est-elle un peu plus longue puisque beaucoup de sujets furent dépistés à un examen systématique. Le problème n'est donc pas de démasquer l'origine néoplasique de l'affection, mais bien plutôt de connaître son origine histologique. La plupart des auteurs les interprètent comme des cancers bronchogéniques; MAYER et ACKERMAN écrivent textuellement que « le cancer bronchogénique d'origine périphérique ne suit pas toujours le schéma de l'invasion de la bronche avec extension dans le parenchyme pulmonaire ultérieur. Un processus moins fréquent est la progression dans les canaux alvéolaires et les alvéoles. »

WATSON et SMITH considèrent que tous ces cas de cancers alvéolaires sont des cancers des bronchioles terminales.

La forme la plus typique de celui-ci est pour eux : la tumeur isolée car « l'aspect le plus fréquemment rencontré est une ombre unique, périphérique, circulaire de 2 à 4 cm de diamètre ce nodule comme tous les cancers primitifs du poumon à distance du hile, différent,

semble-t-il, du cancer métastatique parce qu'il est plus irrégulier, plus volumineux, moins nettement homogène et délimité ».

On sait par ailleurs qu'on a voulu attribuer aux cancers bronchiaux ou « minute péripheral carcinoma » une physionomie spéciale avec évolution plus lente.

Un argument clinique d'un certain poids nous paraît constitué par le fait que des néoplasmes pulmonaires par ailleurs d'allure banale peuvent prendre par place un aspect intra-alvéolaire. Il n'y aurait donc aucune difficulté pour admettre que cette extension se fasse d'emblée.

Nous rappellerons la formule heureuse de CLAGETT et MAC DONALD affirmant que le cancer du poumon peut utiliser la structure alvéolaire pour l'extension tumorale, ce que nous allons envisager.

2° Une tumeur solitaire du poumon présente des lésions néoplasiques mixtes à la fois intra-alvéolaires et destructrices du parenchyme.

Cet aspect a été décrit par STÖHR et KLOTZ, NEUBUERGER et GEEVER, et HUGUENIN dans sa thèse classique sur le néoplasme pulmonaire n'a pas manqué de le signaler. Il écrit en effet :

« Quel que soit le type cellulaire en cause dans la masse tumorale, le poumon est complètement méconnaissable soit que les cellules forment des masses compactes, soit qu'au contraire, elles s'infiltrent dans un stroma très dense; mais dans les zones adjacentes, dans les zones d'envahissement la structure du viscère est un peu mieux respectée et l'on observe du moins en apparence des alvéoles remplies de cellules néoplasiques. Souvent en effet, il s'agit de pseudo-alvéoles, cavités très larges, irrégulières dont la paroi est uniquement collagène et plus épaisse que les parois alvéolaires habituelles, on n'y trouve ni fibres élastiques, ni capillaires. Ce n'est pas en réalité une alvéole, mais une structure aréolaire édifiée par le stroma de la tumeur.

Dans les zones plus externes cependant, l'envahissement se fait réellement à l'intérieur des alvéoles, les alvéoles ont leurs parois normales et leurs cavités sont comblées par des cellules néoplasiques.

Celles-ci sont d'ailleurs les mieux conservées que l'on puisse trouver dans la tumeur. Tantôt elles n'occupent que le centre de l'alvéole et celle-ci possède un revêtement anormalement turgescent (LETULLE)

tantôt au contraire, elles reposent sur la paroi conjonctive comme si elles remplaçaient l'épithélium; elles forment souvent des végétations papillaires; on rencontre des figures de transition entre la cellule tumorale et la cellule du revêtement alvéolaire, mais il est impossible de fixer si l'on se trouve là en présence d'un envahissement ou d'une transformation. »

Nous avons deux cas à verser au débat

OBSERVATION N° 1

Le premier concerne une femme âgée, Mme G..., qui présentait une métastase pulmonaire d'un cancer recto sigmoïdien greffé sur une polypose de la même région opérée par LECÈNE en 1927.

L'examen anatomopathologique montrait que dans un stroma abondant et fibreux, il y avait des boyaux de cellules néoplasiques avec nécrose centrale abondante, par place on retrouvait quelques organisations glandulaires, en d'autres une amorce de différenciation vers un épithélium de revêtement. A la périphérie, il n'y a pas de coque nette, par contre les alvéoles sont envahies réalisant un aspect d'épithélioma intra-alvéolaire.

La deuxième observation est la plus complète.

OBSERVATION N° 2. — M. KAND...

Il s'agit d'un homme de 52 ans qui vient pour une image à la base droite sur l'étiologie de laquelle on est incertain, s'agit-il d'un néoplasme ou d'un abcès ?

Ses antécédents révèlent qu'en 1923, il a souffert de paludisme et que depuis dix ans, il présente des bronchites chaque hiver; en 1945, il a fait une pneumopathie batarde du poumon gauche, guérie par les sulfamides.

Il est vu, en février 1952, à une visite systématique de l'Arsenal où il travaille.

On le fait hospitaliser pour élucider la nature d'une ombre de la base droite. A cette époque, son état général est excellent, mais il tousse et crache et l'on note un léger hippocratisme digital, des tomographies montrent une ombre non excavée de la base droite. Tous les examens sont négatifs. On surseoit à toute thérapeutique et l'on se décide à le surveiller régulièrement. En mai 1952, il n'y a toujours aucune symptomatologie mais l'image s'est accusée.

Le Docteur GALY, consulté propose une surveillance stricte de l'image qui si elle ne s'efface pas imposera une thoracotomie exploratrice.

En juillet 1952, le malade revient, si son état général est bon, il a maigri et ses signes fonctionnels ont progressé.

La radiologie précise que l'image arrondie a grossi, il y a une scissurité en regard tandis qu'une image ronde est apparue dans la région dorsale moyenne du lobe inférieur droit, de profil elle a un aspect en coin, la base reposant sur le plan pariétal, un lipiodal montre peut-être une amputation légère d'une bronche segmentaire, de toute façon il est hors de doute qu'il s'agit d'une petite atélectasie.

Une bronchoscopie montre un œdème rouge de la lobaire inférieure qui fait décider son hospitalisation à la clinique chirurgicale du Professeur SANTY.

A l'entrée on le trouve en état général médiocre, il tousse et expectore des crachats muco-purulents; il a maigri de cinq kgs en tout. Il transpire abondamment la nuit et est insomniaque.

Les examens biologiques sont normaux, il n'y a pas de B. K. dans l'examen des crachats, la sérologie est négative pour la syphilis. Les radiographies montrent une image à bords flous, arrondie à la base droite, le hile est gros et manifestement les ganglions hilaires ont augmenté de volume.

On pratique le 19 juillet 1952 une nouvelle bronchoscopie, l'intubation est aisée, mais on note que l'éperon est un peu épais au niveau de la lobaire inférieure, l'infracardiaque a un aspect suspect de tumeur, on fait une aspiration.

L'examen cytologique montre des cellules néoplasiques indifférenciées. L'intervention est conduite le 24 septembre 1952 par le Professeur SANTY, après résection de la sixième côte droite, la plèvre est libre et le poumon se détache bien.

On repère à la face postérieure du lobe inférieur un gros noyau néoplasique du volume d'une noix, sous-pleural. Malheureusement, le pédicule renferme de gros ganglions, les uns sous-bronchiques, d'autres au contact de l'artère pulmonaire, d'autres au contact de l'œsophage.

La dissection est difficile, on doit faire une ligature intra-péricarique des veines, la dissection du paquet ganglionnaire est ardue et incomplète.

On écrase le phrénique, on pratique la fermeture habituelle.

A l'examen de la pièce, il s'agit d'un néoplasme périphérique, on n'arrive pas à trouver la bronche d'où sont venues les cellules néoplasiques. On fait des prélèvements parenchymateux et ganglionnaires.

Le microscope montre un aspect de « cancer alvéolaire », mais l'organisation n'est pas uniquement intra-alvéolaire. La malignité des cellules ne fait aucun doute, signée autant par l'aspect des cellules, leur ressemblance avec l'examen cytologique que par la rupture des cloisons alvéolaires par le néoplasme en de certains endroits. Les ganglions sont envahis.

On fait le diagnostic d'adénocarcinoma (par place les cellules prennent un aspect glandulaire) à disposition intra-alvéolaire. Voici donc une observation où l'origine bronchique est peu douteuse encore confirmée par cette atélectasie dorsale transitoire et où l'aspect intra-alvéolaire est également indiscutable.

*
**

De l'ensemble des cas que nous avons sélectionnés on retire l'impression clinique d'une longue évolution asymptomatique puis d'une brutale accélération lorsque les signes cliniques font leur apparition. Par ailleurs il n'y a rien de particulier dans la symptomatologie. Histologiquement la malignité est le plus souvent facile à affirmer, mais l'aspect des cellules n'est pas toujours extrêmement malin, nombre de cas de SMITH et WATSON reçoivent la mention P.I.I.I. de la classification

de Papanicolaou, et cependant leur évolution est tout aussi maligne. Il faut d'ailleurs rappeler à ce sujet l'opinion de FARBER et de ses collaborateurs qui estiment qu'en matière de cellules cylindriques un rangement régulier n'exclut pas la malignité, que toute anomalie d'affinité chromatique, tout rapport nucléoplasmatique un peu perturbé doit faire suspecter fortement le néoplasme.

Ainsi un cancer périphérique du poumon peut posséder une structure intra-alvéolaire; nous savons également que certains présentent un mélange d'aspect banal et intra-alvéolaire, aussi doit-on admettre qu'il s'agit d'un cancer bronchogénique.

S'agit-il d'un « temps » de l'évolution d'un néoplasme bronchiolaire, qui présentera par la suite un aspect banal ?

S'agit-il de la première phase d'un cancer alvéolaire, le stade multicentrique terminal étant précédé d'un stade unicentrique !

Nous pensons que cette forme unicentrique représente une variété spéciale du cancer périphérique du poumon, distincte du « soi-disant cancer alvéolaire ».

CHAPITRE III

LES FORMES MULTICENTRIQUES

Les proliférations unicentriques que nous avons étudiées jusqu'à maintenant n'avaient pas de caractères cliniques particuliers, cela ne se discute pas dans les scléroses, et dans les cancers à type de foyer unique, l'examen anatomo-pathologique était une surprise que rien dans les symptômes ne permettait de prévoir.

Dans les proliférations multicentriques, au contraire, le tableau clinique a une individualité certaine, bien que très rarement on puisse affirmer un diagnostic.

SYMPTOMATOLOGIE

Nous examinerons donc les manifestations cliniques, leur énumération n'a rien de très convaincant : la dyspnée, la toux, l'expectoration, la douleur thoracique sont communes à la plupart des maladies pulmonaires.

Si l'on considère les travaux de nos devanciers, on constate, avec MC DONALD et THERON CLAGETT, qu'il y a de la dyspnée dans 67 % des cas, une toux productive dans 43 % et non productive dans 35 % des cas, puis viennent des symptômes moins fréquents : l'hémoptysie et la douleur thoracique respectivement, dans 27 % et 18 % des observations.

La durée des symptômes avant que le malade consulte est de deux mois en moyenne, mais on note des extrêmes allant de un mois à quatre ans.

La *dyspnée* est de loin le symptôme le plus habituel et très souvent de « presenting symptom ». Elle débute sournoisement, parfois à

l'occasion d'un épisode infectieux banal, mais ne disparaît pas avec le retour de l'apyrexie. La *cyanose* l'accompagne rarement au début, par contre elle fera son apparition à la période terminale signant bien souvent une décompensation du cœur droit.

Dans les rares cas où un examen fonctionnel a été fait, il y avait une diminution de la capacité vitale et non de l'air courant, cette dyspnée si rarement cyanotique évoque autant un trouble de la ventilation qu'un trouble de l'hématose comme le voudrait Mlle SCHWEISGUTH, elle est très proche de celle de la granulie chronique ou de la miliaire silicotique qui diminuent toutes deux l'élasticité pulmonaire, tout en laissant une hématose relativement intacte. Cette manière de voir est encore confirmée par l'amélioration fonctionnelle apportée par l'intervention et sa disparition lorsque le processus évolue à nouveau. *La toux est constante et liée à l'expectoration*, celle-ci est mousseuse, blanchâtre et ce produit pathologique se retrouve à l'examen des bronches. *Son volume est abondant* et les chiffres de trois cents à quatre cents centimètres cubes ne sont pas rares. L'examen chimique peut y révéler une *forte teneur en mucus* et des cellules pathologiques.

En réalité il faut avouer que ce signe est vite modifié, trop souvent l'infection met une note mucopurulente, voire hémoptoïque, si bien que ce symptôme pathognomonique a suffisamment peu d'importance statistique pour que l'on ne soit pas exclusif à son sujet.

La douleur thoracique est fréquemment signalée d'une façon peu explicite d'ailleurs; s'agit-il d'une « *referred pain* » traduisant la souffrance du hile ou plutôt le témoin d'une atteinte pleurale assez fréquente à l'autopsie ? On n'a aucune précision à ce sujet. L'atteinte de l'état général est souvent assez tardive, la fièvre traduit surtout la surinfection, mais on retrouve tôt ou tard l'asthénie et surtout l'amaigrissement important.

Les examens physiques montrent peu de choses : la matité, les râles de tout calibre, exceptionnellement des souffles qui sont quelquefois le fait d'atélectasie associée.

Les examens biologiques n'apportent rien : l'urée est normale, la numération et la formule sanguine ont des altérations banales telle la polynucléose qui va de pair avec l'infection. En somme rien n'est très caractéristique : les signes fonctionnels permettent à la rigueur d'incriminer un processus diffus mutilant la ventilation et la dynamique pulmonaires.

Par contre l'évolution circonscrit relativement vite le diagnostic, presque toujours il s'agit d'une histoire au long cours, à l'occasion

d'un épisode d'allure infectieuse le malade se remet mal et voit peu à peu ses symptômes se multiplier, si la radiographie montre des nodules dans les deux poumons on pense au cancer secondaire du poumon, s'il y a un aspect plus ou moins lobaire, on soupçonne le néoplasme primitif, malgré un état général encore bon et une évolution plus longue.

La radiographie est donc d'importance capitale, nous opposerons :

— Des formes à nodules multiples où l'on retrouve dans les deux poumons des nodules flous, bien souvent on pourrait plus parler d'opacités irrégulières très peu denses que de nodules véritables.

— Des formes *pneumoniques* : il y a une véritable masse intrapulmonaire affectant une forme grossièrement lobaire.

— Des formes *mixtes* où l'on retrouve une condensation plus des nodules flous.

THERON CLAGETT, GRIFFITH, MAC DONALD, GOOD, admettent 50 % d'aspects nodulaires, 36 % d'aspects diffus (que nous baptisons *pneumoniques*), 14 % d'aspects nodulaires et diffus.

Dans les observations rassemblées en 1946, Mlle SCHWEIGUTH dénombre 4 aspects nodulaires, 4 diffus, 1 aspect mixte tandis que dans ses cas personnels, SWAN compte sur 9 cas un aspect mixte, 4 diffus et 4 nodulaires.

KING et CARROL retrouvent trois aspects diffus, un nodulaire et dans la littérature dix aspects diffus et cinquante nodulaires.

En réalité toutes les autorités sont d'accord sur ces trois aspects et les variantes proviennent des faibles séries que chaque auteur a pu observer personnellement. Il y a à peu près autant d'aspects nodulaires que de diffus. LACKEY donne la statistique suivante :

Sur 76 cas : aspect unilatéral, 17; bilatéral, 59; diffus, 37; nodulaire, 39.

Par ailleurs, si l'on suit tout un dossier radiologique, on voit des aspects pneumoniques se constituer par la coalescence des nodules que l'on peut quelquefois objectiver en prenant une radiographie avec la grille de Bucky.

— L'opération a montré également que des formes radiologiquement localisées présentaient déjà des atteintes dans d'autres lobes encore invisibles aux rayons X.

— Les examens spéciaux comprennent la bronchoscopie qui permet la biopsie, l'examen cytologique des crachats ou du produit de l'aspiration et du lavage bronchique. La biopsie opératoire a été quelquefois pratiquée ainsi que la biopsie transpariétale au trocart.

La bronchoscopie : le principe même permet d'être très réservé, il n'y a en général aucune altération bronchique (en dehors du cas de l'observation de Mlle SCHWEISGUTH) cependant elle permet l'aspiration et le lavage bronchique.

Le produit de l'aspiration, les crachats peuvent être étendus et fixés directement sur lame, ou inclus dans la paraffine après congélation, ensuite on les débite au microtome.

L'examen microscopique cherchera alors à mettre en évidence des cellules anormales.

Que peut-on attendre de cette méthode? Dans quelques cas, FARBER, DELARUE et GRAHAM, PAPANICOLAOU, Mc DONALD et GRIFFITH ont vu des cellules anormales groupées en amas dans l'inclusion ou le frottis; dans un de nos cas de forme unicentrique, nous avons eu un aspect de ce genre.

Mais l'interprétation de ces cellules est difficile et la réponse est le plus souvent « cellules néoplasiques », même si l'examen anatomo-pathologique de la pièce montre un type histologiquement bénin; il faut en effet compter avec les altérations que subissent les cellules à l'intérieur des sécrétions bronchiques. Seuls des observateurs entraînés ont pu poser une forte présomption en faveur de l'adénomatose sans jamais l'affirmer de façon absolue.

La ponction transpariétale est plus séduisante *a priori* puisqu'elle permet de préciser la topographie intra-alvéolaire, mais c'est un examen qui n'est pas rentré dans la pratique courante et à juste titre, car il n'est pas sans danger comme l'ont montré quelques observations.

L'ÉVOLUTION

L'évolution spontanée est fatale et inévitable, cliniquement la dyspnée s'aggrave, la cyanose fait son apparition, l'expectoration augmente, le malade devient très fragile et meurt de complications cardiaques, d'infections intercurrentes ou brutalement d'une syncope.

Cependant la latence absolue peut se voir avec découverte à l'autopsie systématique. c'était un cas fréquent il y a quelques années. Le plus souvent il s'agit d'une méconnaissance et non d'une latence, depuis que l'affection est mieux connue les observations de cas diagnostiqués du vivant du malade sont la règle.

Lorsque la maladie a été reconnue, il faut encore s'entendre sur ce terme, très rarement la scène fonctionnelle, les examens spéciaux ont permis un diagnostic, mais devant ce « néoplasme bâtard », devant cette soi-disant « dilatation des bronches », on fait une thoracotomie suivie d'une exérèse ou d'une biopsie qui permet enfin un diagnostic histologique.

Il y a un certain nombre de morts opératoires, notre malade en est un exemple, mais cela est imputable au taux normal de décès en chirurgie thoracique.

Si la plupart des malades survivent à l'opération, très rapidement il y a une réévolution annoncée par la réapparition progressive de la dyspnée et de la douleur thoracique.

Une observation type de CLAGETT et Mc DONALD illustre bien le fait : il s'agissait d'une femme de 53 ans qui toussait depuis 5 ans, deux semaines avant l'hospitalisation elle crache du mucus jaune ; la pénicilline qui avait amélioré un tableau semblable un an auparavant est impuissante.

La radiographie montre une ombre du poumon droit basale, un emphysème du lobe moyen droit et une rétraction du lobe inférieur droit. Tous les examens sont négatifs.

La pneumonectomie montre une tumeur rosâtre dans le lobe inférieur et des nodules dans le lobe moyen. Le microscope montre un aspect d'adénomatose (grade I de Mc DONALD).

Six mois après, il y a évolution dans le poumon gauche. Tous les auteurs citent des rechutes rapides, dans la statistique de WATSON et SMITH un seul cas a dépassé 26 mois de survie et il ne s'agit pas d'une forme multicentrique.

Pour Mc DONALD et CLAGETT, sur 8 malades, on note un malade survivant depuis deux ans, un six mois, un trois mois. un autre survécut deux ans pour mourir d'une maladie de Hodgkin.

Il est à noter que seules les formes pneumoniques peuvent raisonnablement espérer guérir opératoirement d'où l'intérêt de la radiothérapie seule ou post-opératoire.

Les cas opérés dans de bonnes conditions ont tous bénéficié d'une amélioration fonctionnelle, les hémoptysies, la toux et l'expectoration disparaurent au moins provisoirement. DELARUE et GRAHAM ont fourni un excellent exemple de ce que l'on peut espérer au maximum : « Un malade est vu en 1943 pour des troubles pulmonaires, on le lobectomise la même année et l'on fait le diagnostic d'adénomatose. Il n'y a aucun symptôme durant quatre ans, puis les signes fonctionnels reviennent et des ombres apparaissent sur la portion de poumon droit restant. En 1947, on réintervient, enlevant le poumon droit et réséquant un envahissement pariétal. Le type histologique n'a pas varié aux deux interventions. On complète alors par un traitement aux rayons X; neuf mois après le malade va bien et cela est affirmé par bronchoscopie, l'examen cytologique des crachats et la radiologie. »

Nous faisons nôtres volontiers les sages conclusions de GOOD, CLAGETT, GRIFFITH et Mc DONALD qui écrivent :

« L'expérience ultérieure nous dira si la résection pulmonaire est le traitement de choix dans cette affection, pour l'instant c'est le seul et notre expérience suggère qu'il a une certaine valeur palliative.

Nous croyons que l'intervention doit se limiter autant que possible, dans notre série : cinq lobectomies, deux pneumonectomies, une lobectomie bilatérale furent effectuées. »

CARACTÉRISTIQUES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Ce sont elles qui permettent de distinguer cancer alvéolaire et adénomatose.

ANATOMIE MACROSCOPIQUE

L'anatomie macroscopique est commune aux deux affections et nous ne ferons pas de distinction.

A l'ouverture du thorax, il y a le plus souvent des adhérences pleurales, mais la symphyse n'est pas totale et un peu de liquide séro-

fibrineux s'écoule; dans les cas chirurgicaux l'atteinte pleurale est minime et les interventions s'effectuent en plèvre libre ou presque.

Le poids du poumon est augmenté. SWAN cite deux chiffres extrêmes allant de 350 gr. à 2.750 gr., la précision absolue est de minime importance, il importe de savoir seulement que le poumon est lourd.

A la section, deux aspects s'affrontent :

On trouve soit des *nodules multiples* de teinte gris rose, dont la taille varie d'un grain de mil à une bille de deux centimètres de diamètre, de distribution plus ou moins régulière dans le poumon.

Soit le type *pneumonique* (ou encore diffus des Américains), on entend par là que le processus a une disposition plus ou moins grossièrement lobaire, l'aspect peut d'ailleurs être dû à la *coalescence de multiples nodules* analogues aux premiers ou au contraire on peut avoir l'impression d'une hépatisation grise. Très souvent on trouve signalé que la compression a fait jaillir un mucus blanchâtre des bronches petites et grosses. Bien entendu, des modifications peuvent être apportées par l'hyperhémie du tissu interstitiel entre les nodules tumoraux et par l'inflammation. L'état antérieur du poumon joue et l'on peut découvrir quelques bronches dilatées. Ce qui explique que même pièce en main, la confusion puisse être possible soit avec des atteintes banales : tuberculose, pneumonie ou exceptionnelles : coccidiomycose, torulose, mais c'est surtout le néoplasme du poumon que l'on évoque. Dans notre cas personnel, le Professeur SANY dut ouvrir la pièce et comme il s'agissait d'une forme avec pseudo-hépatisation, il put éliminer le néoplasme.

Dans un seul cas on retrouve une altération viscérale, c'est celui de DENNIS où l'on constata des anomalies pancréatiques non cancéreuses, bien entendu ceci ne concerne pas le soi-disant cancer alvéolaire où il y a des métastases (voir plus loin).

CONSTATATIONS MICROSCOPIQUES DANS L'ADÉNOMATOSE

Quelle que soit la forme macroscopique, l'aspect est uniforme : les alvéoles dont la structure est respectée avec leurs fibres élastiques, leurs capillaires, leurs rares cellules septales sont bordées de cellules *cylindriques*, formant fréquemment des *papilles intra-alvéolaires*, l'aspect contraste très fortement avec le tissu pulmonaire ordinaire comme

si chaque alvéole avait été soulignée par un crayon à pointe grasse, il y a donc un certain hyperchromatisme de l'ensemble. Les papilles semblent très vraisemblablement correspondre aux fragments que l'examen cytologique des aspirations a permis de déceler dans un certain nombre de cas.

Il semble possible d'admettre avec SWAN que dans les cas récents le stroma est peu épaissi, tandis que dans les cas traînants, le stroma s'épaissit, on peut voir l'endartérite et SWAN affirme même quelques processus d'épidermisation.

Les cellules sont régulières, de rapport N/P normal. Le noyau basal peut être un peu croûteux. Les mitoses sont en principe absentes. Il n'y a pas d'hyperchromatisme de la cellule, le protoplasme est éosinophile.

L'aspect varie avec le type des cellules cylindriques, tantôt ce sont des cellules ciliées, tantôt des cellules mucipares, quelquefois il semble n'y avoir ni mucus ni cils. On voit fréquemment signalé un certain polymorphisme, toute la tumeur n'a pas le même type histologique, dans notre observation 1 on notait cet aspect.

Il en va de même lorsqu'un épithélium cuboïde est décrit, tantôt il s'agit d'authentiques cellules cylindriques, mais l'axe de la coupe a faussé l'aspect réel que la suite de l'examen rétablit, tantôt l'aspect cuboïde prédomine sur tout un champ microscopique.

LES CONSTATATIONS MICROSCOPIQUES DANS LE SOI-DISANT CANCER ALVÉOLAIRE

L'aspect au petit grossissement est le même que dans le cas précédent, c'est bien la même disposition intra-alvéolaire avec les parois à peu près respectées.

Peut-être pourrait-on signaler un épaississement plus grand des cloisons, et surtout très fréquemment un envahissement ganglionnaire et pleural important.

L'aspect malin des cellules est décrit en des termes comparables à ceux-ci : « pléomorphisme cellulaire, invasion des cloisons alvéolaires

et métastases ». Le cytoplasme est éosinophile, quelquefois vacuolé, on retrouve des cellules caliciformes en chaton, les mitoses sont rares en général.

Si l'on se réfère aux critères admis par les auteurs qui ont pratiqué l'examen cytologique des néoplasmes bronchiques, en particulier SEYMOUR, M. FARBER, on peut ramener à six les principaux caractères malins :

1° La taille : soit hypertrophie cellulaire, soit grandes variations individuelles.

2° La prédominance du noyau avec évidemment inversion du rapport nucléoprotoplasmatique.

3° Les irrégularités de contour du noyau avec multilobulations et incisures.

4° L'hyperchromatisme : qui peut se présenter de façon variée, bordure très chromatique, nombreuses granulations, condensation de chromatine donnant soit : une obscurité totale par fusion des granules, soit une clarté nucléaire anormale.

5° L'augmentation des nucléoles : en volume, en nombre, en disposition.

6° La présence de mitose.

On constate que beaucoup d'observations sont très incomplètes à ce sujet, et que des formes manifestement malignes auront seulement un à deux de ces critères.

La conséquence en est que l'on doit être peu difficile pour admettre le caractère néoplasique de ces cellules de prolifération intra-alvéolaire.

FARBER dit textuellement dans son *Précis de diagnostic cytologique*, page 34 : « On doit être moins difficile pour admettre le caractère anormal des cellules cylindriques quant aux variations de taille, *l'aspect régulier est de règle même dans des néoplasmes par ailleurs certains*. Si l'on rencontre de nombreuses irrégularités de taille des cellules cylindriques, avec un rapport nucléoplasmatique très variable, on doit admettre le caractère néoplasique. » Par ailleurs dans la planche N° 5 qui concerne le diagnostic cytologique d'un cancer alvéolaire et sa confrontation anatomopathologique, il écrit à l'examen cytologique :

la seule indication de la nature maligne des cellules est constituée par la présence de « grandes vacuoles », le noyau est légèrement ovale, il n'y a pas d'hyperchromatisme ».

Il est donc difficile quelquefois de prouver le néoplasme et d'ailleurs dans certains cas il est local :

Les proliférations intra-alvéolaires peuvent avoir un aspect absolument bénin, à l'exception d'un seul nodule où l'aspect est nettement cancéreux. C'est ce qui se produit dans le cas de LAPPLEY et FISHER (cas N° 3 de notre thèse), où sur deux nodules il y a des cellules très pléomorphiques et très envahissantes, de même dans une observation de DRYMALSKI, THOMPSON, SWEANY.

LAPPLEY et FISHER insistent avec raison sur cet aspect et rappellent des observations analogues de DACIE et HOYLE, ainsi que de WOOD; nous avons vu que dans l'adénomatose bénigne on peut retrouver un équivalent, un endroit de la coupe pouvant être de morphologie différente de l'autre, quoique bénigne (cf. observation N° 1).

Aussi un certain nombre d'observations voit leur critère de malignité principal constitué par les métastases, trouvées à l'autopsie, ou constatées au cours d'une exérèse; comme telles nous considérons l'envahissement des ganglions lymphatiques ou de la plèvre.

Dans l'excellente revue générale de la question effectuée par SWAN dans un article sur l'adénomatose maligne et l'adénomatose bénigne, les cas présentés dans son enquête sont loin d'échapper tous à cette légère équivoque [cas de SMITH et GAULT, de DACIE et HOYLE, d'IKEDA] si les renseignements histologiques sont succincts, les métastases sont soigneusement notées. De ce chapitre nous retiendrons qu'il est parfois difficile de faire la preuve purement histologique de la malignité et l'on peut voir des cellules manifestement néoplasiques, d'autres beaucoup moins. Il faut alors pour ce diagnostic le contexte anatomo-pathologique et même clinique.

On comprend aussi les tentatives de classement des cellules tentées par divers auteurs, PAPANICOLAOU, MAC DONALD, WOOLNER, GRIFFITH, elles consistent à ranger les altérations en quatre ou cinq catégories, allant de la malignité franche à la bénignité, nous les envisagerons plus longuement dans la suite de notre étude.

Ceci nous amène à parler des métastases :

Elles sont fréquentes, signalons à cet égard le caractère incomplet parce qu'opératoire de nos observations, mais les publications étrangères sont souvent incomplètes également (celles que nous avons sélectionnées avaient été l'objet d'autopsie complète).

Dans ces observations, il y a des métastases aux ganglions médiastinaux, à la glande surrénale, également au péricarde, aux os longs, mais cette énumération n'est pas limitative et l'on peut retrouver des métastases à presque tous les viscères dans la littérature.

Si l'on examine la statistique fournie par Robert-W. LACKEY, on constate que sur 76 cas, il y en avait 37 avec des métastases et les localisations étaient les suivantes :

Ganglions lymphatiques hilaires et médiastinaux...	29
Foie	14
Os	6
Surrénale	8
Cerveau	5
Rein	5
Péricarde	4
Ganglions rétropéritonéaux	5
Rate	2
Vessie	1
Ganglions cervicaux	2
Diaphragme	2
Péritoine	1
Pancréas	1
Estomac	1
Thyroïde	1

Certains sujets ayant des métastases multiples.

Dans la plupart des protocoles que l'on a eu entre les mains, il n'est guère signalé si les métastases ont eu une existence clinique, cependant quelques observations mentionnent de gros cœurs avec cyanose où l'on a trouvé des métastases péricardiques, une métastase osseuse fut diagnostiquée du vivant du malade.

Il est probable que l'on verra dans les années à venir plus de métastases cliniques, du fait d'un diagnostic plus précis et de tentatives chirurgicales plus radicales et plus précoces donnant à la maladie le temps d'évoluer. Ce fait n'est pas particulier au cancer alvéolaire, mais général à tous les néoplasmes du poumon.

Peut-on prévoir quels seront les cas les plus riches en métastases ? On trouve exprimée, dans un article de Theron CLAGETT et MAC DONALD, l'opinion que les formes histologiques les plus anaplastiques sont les plus métastatiques; il semble bien, à la lueur des observations que nous avons dépouillées, que cette opinion soit assez raisonnable, elle peut en tout cas inspirer des règles de prudence thérapeutique avant exérèse lorsque l'on a une aspiration, ou un examen des crachats positifs ou en tout cas faire pratiquer de la radiothérapie post-opératoire malgré le peu de succès que l'on peut raisonnablement en attendre.

Somme toute, on voit qu'il y a beaucoup de ressemblance entre adénomatose et cancer alvéolaire, l'aspect clinique est le même, l'aspect macroscopique semblable; le microscope révèle seul des différences: aspect malin d'un côté, bénin de l'autre, mais nous avons vu la difficulté d'affirmer la malignité dans bon nombre de cas où tout repose sur la constatation des métastases.

Aussi avons-nous cherché s'il n'existait pas des observations où l'aspect était histologiquement bénin et où l'on retrouvait cependant des métastases, nous n'avons pu en trouver; en effet on ne peut considérer que les deux cas de la statistique de WATSON et SMITH, où l'examen cytologique des cellules expectorées est de type bénin (P.L. de PAPANICOLAOU) tandis que l'on constata des métastases à l'examen, soient un indice suffisant.

Dès maintenant cependant nous aurons posé l'important problème: y a-t-il similitude entre adénomatose et cancer alvéolaire, ou plus simplement l'adénomatose n'est-elle pas un cancer spécial ?

LES OBSERVATIONS

Nous donnons maintenant l'exposé de notre observation personnelle avec quelques cas choisis dans la littérature assez abondante ces dernières années sur le sujet.

On remarquera la distinction en deux catégories: celle des proliférations d'aspect bénin, et celle d'aspect malin avec ou sans métastase. La distinction correspond à celle entre adénomatose et soi-disant cancer alvéolaire.

Les cas où la prolifération multicentrique est d'aspect bénin : soi disant adénomatose

OBSERVATION N° 1. — BAST... Claude.

Ce malade de 55 ans est hospitalisé à la clinique chirurgicale du pavillon O pour une lésion du lobe supérieur droit évoquant le néoplasme.

En octobre 1951, il a fait un épisode grippal suivi d'asthénie persistante et de température. Le Professeur Duroourt consulté découvre une condensation du sommet droit et fait pratiquer une bronchoscopie qui ne montre aucune lésion des bronches.

Le malade repart chez lui avec un traitement d'attente, puis comme il continue à tousser et devient dyspnéique, le Professeur Duroourt l'envoie au Professeur Santy qui le fait hospitaliser au pavillon O le 11 février 1952. Dans le service, on effectue une bronchoscopie et une biopsie à l'orifice externe supérieur droit que l'on répète, le 18 février 1952 avec lavage de la bronche du lobe supérieur droit, en plus du prélèvement. Elles sont toutes deux négatives.

Les radios montrent une opacité du sommet droit de forme irrégulière, paraissant correspondre à une atélectasie du lobe supérieur, mais l'opacité est moins dense que d'habitude, la limite inférieure est festonnée, sur la tomographie passant par le plan de la trachée, celle-ci est fortement attirée vers la droite en cimeterre.

Après quinze jours au 26 février 1952, le malade fait une grosse poussée thermique à 40°, venant de la quatre jours qui cède par un traitement inutile pénicilline-amoxicilline. L'intervention est décidée et le Professeur SANTY l'effectue le 25 février 1952.

Toutes réséction de la sixième côte droite, la pleure est libre, le lobe supérieur est complètement atélectasié et densifié. Il a pris une forme sphérique. On libère aux ciseaux de fortes adhérences à sa face inférieure et en arrière de même type dans la région thoraco-vertébrale l'exploration du pédicule ne permet de sentir ni tumeur ni ganglion.

Le lobe moyen adhère fortement par son sommet au lobe malade, on pense qu'il ne s'agit pas de néoplasme.

En conséquence, le pédicule est abordé par derrière, on libère la bronche souche et la lobaire inférieure qui est souple et normale, on libère la lobaire supérieure, la tumeur est saine et une lobectomie supérieure par section primitive de la bronche est effectuée, sans incident sur la ligature probable d'une petite veine appartenant au lobe moyen; fermeture de la bronche à la Sweet, on enfouit le moignon dans la pleure azygos.

On ouvre le lobe enlevé avant de terminer pour être sûr qu'il ne s'agit pas d'un néoplasme, on voit alors un lobe hépatisé grisâtre, sans dilatation des bronches, sans abcès.

Ferme ore avec un drain supérieur dans le troisième espace antérieur, et un drain inférieur dans le huitième espace.

Les suites opératoires.

Dès le lendemain, il y a une forte réaction thermique, polypnée, pouls rapide, il saigne de 500 centimètres cubes dans le drain inférieur, on aspire par le drain supérieur.

Le 27 février 1952, l'état général s'effondre, le malade se ballonne, on met en place un tube de Levine, qui évacue 200 centimètres cubes de liquide gastrique, sans gaz, la température est à 39°, le pouls est petit et filant.

Outre un traitement toni-cardiaque, on administre deux grammes de streptomycine et deux millions de pénicilline.

Malgré ce traitement, l'état s'aggrave encore, à 18 heures, la température est à 40°, le pouls très mauvais, le ballonnement s'accroît. La radiographie au lit ne montre pas de déplacement médiastinal, le poumon restant fait sa réexpansion normale.

Le malade meurt malgré tous les traitements symptomatiques effectués le 29 février 1952.

A l'examen macroscopique de la pièce :

Le poumon a un aspect bleu ardoisé, la palpation ne révèle aucune induration, l'apex est un peu plus succulent, moins ferme.

La coupe montre de grosses bronches normales, sans tumeur, ni sténose, il n'y a aucune travée scléreuse, pas de dilatation bronchique des gros troncs.

A y regarder de plus près : l'apex semble a peu près respecté, par contre les parties moyennes et inférieures du lobe sont malades.

Deux aspects s'opposent :

En haut et en arrière un aspect ferme élastique, évoquant le caoutchouc et rappelant presque le poumon silicotique et dans le reste du lobe un aspect pommelé du poumon qui est infiltré de nombreux nodules de 4 à 5 millimètres de diamètre évoquant la granulie néoplasique. Des prélèvements sont effectués dans ces différentes zones.

A. — L'aspect microscopique du prélèvement effectué dans la zone condensée montre :

Dans un parenchyme sans collapsus avec énormes plages d'œdème intra-alvéolaire, de nombreux îlots d'adénomatoses. Les alvéoles sans épaississement des cloisons sont tapissés d'un épithélium cylindrique cilié, avec de temps à autre quelques cellules à mucus.

Il n'y a pas de signes évidents de malignité, il n'y a pas de scléroses des cloisons alvéolaires qui, en certains points, sont anthracosiques et légèrement épaissies.

En un point on constate un aspect bronchectasique d'une bronche, à noter que les zones adénomateuses prenant plus fortement le colorant que le reste de la coupe se détachent nettement, mais il n'y a pas hyperchromatisme des noyaux cellulaires.

B. — *Le prélèvement au niveau d'un nodule ne présente pas d'énormes différences.*

On constate une plage de poumon normal.

Une plage avec alvéolité exsudative.

Une région totalement adénomateuse où il y a un léger épaissement des cloisons alvéolaires, les cellules cylindriques sont moins nettement ciliées et plus irrégulières que dans la coupe précédente, les noyaux sont moins régulièrement basaux. D'ailleurs si l'on regarde une coupe au moyen grossissement, on retrouve bien ces deux aspects. Sans que l'on puisse franchement parler de malignité l'aspect est moins régulier.

En suivant la classification de Mc DONALD on classerait les aspects respectivement au grade « 2 » et grade « 3 ».

OBSERVATION N° 2

(déjà publiée par MM. GALY, DUPREZ, BAUD, que nous citons textuellement)

« Sur une des coupes de nos collections pratiquée à partir d'un fragment recueilli chez un malade mort d'une affection pulmonaire, nous avons retrouvé également l'invasion des alvéoles par un épithélioma de type bronchique.

« Il s'agit, cette fois, d'un épithélium continu de cellules cylindriques étroites et hautes à cytoplasme clair, à noyaux allongés, basaux. Elles présentent une cuticule apicale nette pourvue de cils vibratils, l'épithélium est souvent détaché de la paroi par la rétraction de fixation, les parois alvéolaires ne sont pas altérées et conservent leur épithélium alvéolaire normale, il n'y a pas de signes de malignité ».

OBSERVATION N° 3

(publiée par le médecin canadien GAGNÉ)

Il s'agissait d'un homme de 37 ans, sans antécédents pathologiques notables. Le patient se plaint de toux et d'essoufflement, tous les examens pour dépister la tuberculose sont négatifs chez cet homme récemment démobilisé.

A la suite d'un examen cytologique des crachats, on constate la présence de cellules à gouttelettes mucicarminophiles, quelques cellules en chaton et l'on affirme un néoplasme alors que la radiographie montrait des lésions nodulaires bilatérales. Malgré tous les traitements le malade décède et l'autopsie livre une partie du mystère en montrant que les nodules étaient constitués d'alvéoles tapissées de cellules cylindriques tantôt ciliées, tantôt mucipares, il n'y avait pas de caractères résolument malin de celles-ci. L'autopsie complète ne montra pas de tumeurs primitives, il n'y avait pas non plus de métastases ganglionnaires ou autres.

Malgré le fait que le terme employé soit celui de soi-disant cancer alvéolaire, nous le rangeons sous la rubrique adénomateuse, car l'auteur n'accepte pas la distinction cancer et adénomateuse.

OBSERVATION N° 4

(AMEUILLE, SCHWEISGUTH 1946)

Il s'agit d'un homme de 68 ans dont l'histoire dure depuis 1940, date à laquelle on constate une opacité de la base droite à la suite d'un épisode fébrile avec toux, hémoptysie.

De 1940 à 1945, l'évolution se fait par à-coup, le malade présente, des épisodes avec température, toux, expectoration qui cèdent à la thérapeutique, mais son état général décline et il a maigri de 50 kilogrammes.

En 1945, l'état antérieur s'aggrave. L'ombre de la base droite s'étend, on constate à la radiographie une attraction du médiastin à droite et de ce côté on a l'impression d'une condensation rétractile.

D'autre part, on constate l'existence de nodules de 5 à 15 millimètres de diamètres à droite, à gauche deux nodules semblables près du hile entourés d'un semis discret de petites opacités presque miliaries.

La bronchoscopie (Docteur LEMOINE), montre qu'il y a d'abondantes sécrétions dans la bronche souche droite, à l'extrémité distale de cette bronche on note une volumineuse tumeur qui l'obstrue, de biopsie difficile car elle est très dure et très hémorragique, heureusement une heure après la bronchoscopie, une quinte de toux expulse un fragment tumoral de 25 sur 10 millimètres moulé sur la bronche.

Après une amélioration provisoire, par des séances de broncho-aspiration le malade s'aggrave à nouveau et on l'hospitalise à l'hôpital Cochin.

À l'entrée, le malade amaigri présente une scène fonctionnelle très riche : toux continue avec expectoration de 400 centimètres cubes d'allure mucopurulente, parfois striée de sang, non bacillaire; la fièvre oscille entre 38° et 39°, la dyspnée persiste, mais sans cyanose.

L'examen physique montre une rétraction de l'hémithorax droit, en arrière la base droite est mate, il y a un souffle avec de gros râles bulleux.

La radio nouvelle montre d'une part l'attraction médiastinale et la base droite opaque, les nodules déjà constatés sur le cliché précédent ont continué à droite et se sont multipliés à gauche. Les examens biologiques montrent une anémie légère autour de quatre millions avec hyperleucocytose à 23.000, l'urée est normale. Le traitement symptomatique bronchoscopie avec aspiration plus sulfamides) n'apporte qu'un répit passager et finalement le malade meurt d'une syncope au retour d'une radiographie.

Somme toute le diagnostic clinique était le suivant : suppuration broncho-pulmonaire en amont d'une sténose bronchique tumorale; la présence d'une évolution controlatérale est inhabituelle, mais on pourrait parler de métastases septiques.

L'autopsie pratiquée vingt-quatre heures après montre une intégrité absolue des viscères, hormis le poumon. La trachée et les bronches sont encombrées d'une abondante sécrétion muqueuse, à l'ouverture on découvre dans la bronche souche droite une volumineuse tumeur implantée sur la face externe de la bronche près de sa division.

La plèvre gauche est libre, la droite symphysée, les trois lobes sont unis par la symphyse qui atteint un centimètre à la base. La poumon gauche est truffé de petits nodules blanchâtres ou gris-jaune avec une ou deux formations kystiques à une base, les ganglions sont athracosiques, mais normaux.

Le poumon droit présente au lobe supérieur un aspect ferme, blanc à la coupe, il y a des zones grisâtres alternant avec des zones tumorales blanchâtres dont quelques-unes se creusent de petites cavités kystiques de 3 à 4 millimètres de diamètre, les vaisseaux et les bronches que l'on peut disséquer sont normaux. Le lobe moyen est réduit à une simple bande d'une épaisseur de 25 millimètres, les lobules sont tassés, aplatis. Pas de trace de parenchyme normal.

Le lobe inférieur droit, très rétracté est entièrement nécrotique formé d'un tissu non granuleux.

L'examen microscopique de la tumeur bronchique : elle présente un axe vasculaire avec du tissu conjonctif et osseux, sur lequel on distingue une épithélium de revêtement cylindrique, sans caractère malin. Il s'agit d'os véritable car il y a des canaux de Havers.

Le poumon : On peut y distinguer : des lésions d'adénomatose, affectant une disposition en nodules avec une zone centrale adénomateuse, une zone avec des alvéoles emplies de mucus, une d'emphysème périphérique.

Les cellules parasites sont cylindriques, quelquefois cuboïdes avec un noyau toujours basal, rond ou ovale, clair et vésiculeux; le cytoplasme est riche en vacuoles mucipares, on ne peut trancher s'il y a des cils ou non. En tout cas pas de mitoses, pas de monstruosité cellulaires, le stroma alvéolaire est intact. Les bronches intra-pulmonaires sont très richement vascularisées, on retrouve des cellules cylindriques analogues à celle de la tumeur.

L'auteur donne ensuite la disposition des lésions suivant les lobes qui présentent tous le même aspect sauf le lobe moyen droit qui est atelectasié, très scléreux, mais dans les points où persiste un peu de parenchyme on retrouve des nodules adénomateux. Les ganglions ne présentaient aucune modification pathologique. En résumé, forme nodulaire de l'adénomatose évoluant sur un poumon en état de moindre résistance puisqu'il y avait une tumeur bronchique bénigne ayant provoqué une atelectasie à éclipse droite.

C'est la deuxième observation française publiée à notre connaissance.

OBSERVATION N° 5

(BERTRAND FONTAINE, DE BRUX ET BERNIER)

Il s'agit d'une femme âgée de 60 ans, envoyée par son médecin : « pour pneumonie grave, d'origine vraisemblablement tuberculeuse ».

Dans ses antécédents, elle a présenté en novembre 1951, une toux grippale avec expectoration. Un traitement banal lui est administré, il n'y a pas de vérification radiologique, depuis son état général décline et elle demeure dyspnéique. En février 1952, son état empire, elle est

très fatiguée, essoufflée et se cyanose. A l'entrée, en avril 1952, on voit une malade anhelant, polypnéique, cachectique avec température subfébrile : l'examen physique montre une submatité diffuse des deux poumons, il y a des râles de gros calibre de timbre humide, les vibrations sont conservées, l'expectoration est peu abondante de flore variée.

La radiographie révèle des nodules arrondis dans les deux poumons, le reste de l'examen est négatif.

La mort survient presque immédiatement dans la dyspnée, et la cyanose.

A l'autopsie : Les poumons sont bourrés de nodosités arrondies faisant saillie à la coupe, de consistance dure, il n'y a pas de trace de caséification ou de nécrose, la coloration varie du jaune au gris-rosé, la taille est celle d'un petit pois.

Aucune atteinte pleurale ou lymphatique.

L'autopsie est par ailleurs négative, il n'y a pas de tumeur primitive.

L'examen histologique : Au premier abord, il aurait été impossible d'identifier le parenchyme pulmonaire si ce n'était la présence d'axes broncho-vasculaires et de quelques dépôts anthracosiques. L'examen montre les parois alvéolaires recouvertes d'un épithélium cylindrique parfois cilié, presque toujours mucipare, on remarque de nombreuses végétations papillaires, certaines alvéoles sont dilatées sans être kystiques.

Les caractères cellulaires sont les suivants : cellules hautes de cytoplasme éosinophile, le noyau allongé à la base de la cellule est très régulier, la plupart des cellules sont caliciformes et contiennent du mucus colorable par le mucicarmin, aucune mitose, mais dans certains endroits les cellules desquament.

Les bronches sont indemnes, sans aucun envahissement ganglionnaire ou lymphatique. Cependant, en certains endroits il y a des zones de pneumonie réticulée hypertrophique avec hématies et macrophages desquamés dans la lumière, il n'y a pas de zone de transition avec le revêtement mucipare.

OBSERVATION N° 6

(Cash KING et David S. CARROL)

Concerne une femme de 58 ans, le début a été brutal, trois jours avant l'hospitalisation par de la fièvre, une douleur à l'inspiration, des vomissements, à noter dans les antécédents une affection vésiculaire.

En 1945, un examen radiologique avait montré une ombre à la base gauche.

En 1947, la malade se plaint de dyspnée d'effort, de fatigue avec lassitude. On trouve une matité à la base gauche avec quelques râles inspiratoires, que la radiographie confirme.

Finalement, on fait le diagnostic de pneumonie virale, après traitement elle va bien de février à juin où elle entre à nouveau à l'hôpital.

On fait de nouveaux examens et une bronchoscopie pour élucider ces condensations à éclipse de la base gauche, on ne retrouve rien

En 1948, nouvel épisode avec des symptômes analogues et une sédation rapide après traitement par les sulfamides, une nouvelle bronchoscopie est négative, mais permet un lavage bronchique qui ramène quelques cellules de gros volumes mais en réalité il s'agissait de cellules banales, un bronchogramme révèle une légère dilatation bronchique

En octobre 1947, thoracotomie, puis exérèse du lobe inférieur gauche. La plèvre est couverte de multiples adhérences. Le tissu pulmonaire est ferme et splénisé au microscope; les cellules bordant les alvéoles sont cylindriques et non ciliées d'apparence uniforme avec un noyau basal, pas de mitose, les parois alvéolaires sont épaissies, il n'y a aucune métastase lymphatique, le diagnostic est celui d'adénomatose pulmonaire. L'évolution post opératoire est rapidement mortelle, on voit un envahissement nodulaire dans les deux poumons. En avril 1949, on tente de la radiothérapie sans aucune amélioration, la mort se produit en mai 1949, aucune autopsie n'est possible. En résumé, évolution quatre ans localisée, puis extension postopératoire de la maladie

OBSERVATION N° 7

(CASH KING et David S. CARROL)

Une femme de 53 ans fait remonter sa maladie à six semaines auparavant.

Elle se met à tousser et cracher abondamment, sa respiration est courte et elle se plaint de douleurs thoraciques.

L'examen montre une femme très fatiguée, dyspnéique, avec une cyanose des lèvres et des ongles qui accuse un gros amaigrissement récent. L'auscultation permet d'entendre des râles fins, crépitants dans les deux champs pulmonaires.

La radiographie montre des nodules dans les deux champs pulmonaires avec une grosse ombre paracardiaque droite.

Morte au sixième jour de son hospitalisation, l'autopsie est pratiquée quatre heures après, les seules constatations intéressantes concernaient le poumon.

Le poumon droit pesait 1.360 grammes, le gauche 1.250. Il y avait des adhérences à la base droite; les bronches étaient remplies de mucus

A la section il y avait des nodules blancs rosés de volume variable.

Le microscope montrait des cellules tapissant les alvéoles : cylindriques, monotones de régularité, avec de temps à autre des vacuoles sécrétoires et un cytoplasme légèrement granuleux pas de mitoses. Les parois alvéolaires étaient normales il n'y avait pas de métastases lymphatiques ou viscérales, le diagnostic définitif fut adénomatose bénigne.

OBSERVATION N° 8

(DRYMALSKI, THOMPSON, SWEANY)

Concerne une femme de 34 ans ayant toujours vécu à la ville mais elle avait été employée dix ans à l'hôpital municipal où elle avait été

en contact avec des tuberculeux. On l'admet au Sanatorium municipal en juillet 1946 pour toux sans expectoration et une perte de poids de 1 kg 700, quelques mois avant on avait découvert une cavité de 3 centimètres dans le lobe inférieur droit à la radiographie. Cependant son état général était bon.

L'examen montre une respiration un peu rude à la base droite en avant, la capacité vitale est réduite à 2.600 cc., pas de fièvre, pas d'anomalie au lipiodol bronchique; si le Mantoux était positif, il n'y avait pas de B. K. à l'examen des crachats. On ne trouve pas de grosse anémie, mais une légère hypochromie à 69 %, les globules blancs sont en nombre normal mais avec diminution des polynucléaires et tendance vers la mononucléose: BW. K. M. négatifs les urines étaient normales. La bronchoscopie est négative mais montre des signes de suppuration chronique du lobe inférieur droit, on fait de la pénicilline et la malade améliorée sort en octobre 46, avec le diagnostic de cavité d'origine indéterminée.

En juin 1947, on note deux épisodes de type broncho-pneumonique avec température, hémoptysie et des signes cavitaires à la base.

On fait une lobectomie du lobe inférieur droit avec le diagnostic d'abcès du poumon avec dilatation bronchique et pyosclérose.

Les suites opératoires sont excellentes, il n'y avait pas de rechute en octobre 1947.

L'examen microscopique.

Le lobe inférieur est ferme : il a quelques adhérences pleurales. A la section il est d'allure pneumonique, au sommet du lobe il y a une cavité irrégulière à paroi anfractueuse chiffonnée. Il n'y a pas de mucus dans les bronches et les alvéoles, pas d'épanchement pleural.

L'examen microscopique.

Les parois alvéolaires sont bordées de cellules cylindriques, non ciliées, de cytoplasme éosinophile légèrement grenu. Les noyaux sont réguliers de taille et à la base des cellules, il y a peu de mitose. Outre de nombreuses formations papillaires on notait dans les alvéoles quelques cellules cylindriques desquamées, des polynucléaires et du mucus en petite quantité. Au niveau de la cavité hyperplasiée fibreuse avec cellules adénomateuses, en dégénérescence non néoplasique.

Une bronchiole montrait la transformation de la muqueuse normale en cellules cylindriques hautes non ciliées.

Pas de cellules tumorales dans les vaisseaux, la plèvre, les espaces lymphatiques : les ganglions lymphatiques ne furent pas disséqués à l'intervention.

OBSERVATION N° 9

(Cash KING et David S. CARROL)

Il s'agit d'une femme de 63 ans qui présente depuis un an une toux compliquée récemment d'une expectoration muqueuse et d'une dyspnée progressive.

Les antécédents sont sans intérêt.

L'examen clinique très pauvre montre quelques râles pulmonaires, il n'y a pas de bacilles dans les crachats, la cuti-réaction est négative, le temps de circulation bras langue est 18 secondes. B.W., K.M. sont négatifs.

La radiographie montre à gauche une opacité de tout le champ pulmonaire sauf de l'apex, à droite de toute la partie inférieure du poulmon.

A la bronchoscopie pas de tumeur, mais l'aspiration ramène une longue bande de cellules cylindriques, avec quelques cellules en gobelets et des noyaux assez hyperchromatiques.

Au dixième jour d'hospitalisation, on fait une biopsie dans l'aire de matité maxima qui ramène un tissu pulmonaire tout à fait anormal : les alvéoles sont bordées d'un épithélium cylindrique pseudo-stratifié par place.

La mort survient dans la dyspnée au dix-huitième jour de l'hospitalisation.

A l'autopsie les seules constatations d'importance étaient pulmonaires, pas d'épanchement pleural. A la section innombrables nodules dans les deux champs pulmonaires

Au microscope : les alvéoles étaient bordées par des cellules cylindriques à gros noyaux basaux, en quelques endroits les cloisons étaient infiltrées de cellules inflammatoires : polynucléaires, lymphocytiques, plasmocytes.

Les cellules cylindriques étaient remarquables d'uniformité, de noyau basal sans variations de dimensions, de forme et de propriétés tinctoriales, elles ne présentent ni mitoses, ni vacuoles, ni-mucus.

OBSERVATION N° 10.

(SWAN)

Un homme de 40 ans se plaignait de douleur thoracique et de toux avec température à 38°9, on diagnostique alors une forte bronchite, et il reçoit le traitement habituel. Quatre mois plus tard, on le voit à nouveau, la toux avait augmenté et il expectorait de petites quantités de crachats blanchâtres; la radiographie montre une condensation du lobe inférieur droit.

Le malade cachectique et dyspnéique meurt huit mois après le début de l'affection expectorant une tasse et demi à deux tasses de crachats mucoïdes par jour.

A l'autopsie

Les poulmons étaient volumineux avec des adhérences pleurales des deux côtés sans épanchement, le droit pesait 1.340 grammes, le lobe inférieur était ferme et la section montrait des nodules allant jusqu'à 2 centimètres de diamètre.

Le poulmon gauche pesait 850 grammes et semblait indemne. Pas de nécrose, pas de métastases à l'autopsie complète.

Au microscope.

Les alvéoles sont bordées d'une seule rangée de cellules hautes cylindriques, non ciliées, régulièrement disposées, sans hyperchromatisme, sans mitose, il n'y a aucun pléomorphisme.

Les nombreuses formations papillaires avaient un axe contenant des vaisseaux capillaires; en un point rouge à la coloration de Masson, les parois alvéolaires avaient été effondrées par la prolifération alvéolaire en certains endroits, mais les éléments normaux persistaient, aucune métastase.

OBSERVATION N° 11

(SWAN)

Concerne un homme de 35 ans vu à un examen systématique, il n'avait aucun symptôme et ignorait être porteur d'une maladie pulmonaire. Il présentait une image de condensation dans le lobe inférieur gauche. Après les examens habituels on semble s'être arrêté au diagnostic de néoplasme pulmonaire et une lobectomie inférieure gauche est effectuée.

On constate qu'il n'y a aucune extension néoplasique aux autres lobes, les ganglions sont indemnes et la guérison opératoire se fait sans histoire.

En juin 1947, de nouvelles radiographies montrent des lésions dans les lobes supérieurs et moyen droits on pratique une biopsie après thoracotomie. On constate la présence de nodules pulmonaires allant jusqu'à 2 cm. 5 de diamètre. A cette occasion on inocule avec les précautions d'usage un mouton et des cobayes avec des fragments tumoraux, cette tentative s'avère sans résultat.

Au microscope :

Les parois alvéolaires étaient tapissées de cellules cylindriques volumineuses sécrétant un mucus abondant qui s'amasse dans les alvéoles. Le stroma pulmonaire était intact, il n'y avait pas de métastases ganglionnaires lymphatiques ou dans les lymphatiques péribronchiques.

Cette observation est intéressante par son évolution postopératoire dans un cas opéré au stade asymptomatique, et par les recherches étiologiques pratiquées.

OBSERVATION N° 12

(MAC CALLUM)

Une homme de 52 ans se plaint de toux, d'expectoration muqueuse avec perte de poids et dyspnée s'accroissant depuis 1944. Les radios faites au début de l'hospitalisation montraient une opacité nuageuse du poumon gauche, puis une atelectasie avec attraction médiastinale. Tous les examens pratiqués furent négatifs, on ne mit jamais en évidence de bacilles tuberculeux, le cancer du poumon fut évoqué devant l'atelectasie.

Malgré les traitements apportés il n'y eut aucune amélioration, le malade fit un pneumothorax spontané gauche avec épanchement de liquide et avant l'issue fatale l'extension se fait à droite sous forme d'une bande étroite à la partie moyenne du champ pulmonaire, il meurt en janvier 1946 après dix-huit mois d'évolution, dans un syndrome d'anasarque généralisé.

L'examen macroscopique fait quatorze heures après la mort montre le larynx et la trachée normaux, mais remplis de sécrétions mousseuses.

La plèvre gauche est entièrement symphysée à l'exception d'un petit pneumothorax partiel au sommet, de la taille d'une balle de golf, cette symphyse était active et la fibrine en voie d'organisation, à droite il y avait une symphyse axillaire du lobe supérieur droit.

Le poumon gauche était complètement consolidé de consistance caoutchouc et ferme, beaucoup plus que s'il s'était agi d'un processus pneumonique ordinaire.

Le poumon droit montrait un lobe azygos bien marqué et la zone axillaire très semblable au poumon gauche; le reste du lobe supérieur et le lobe moyen droit étaient d'apparence normale, par contre dans le sommet de Fowler il y avait une condensation analogue. Aucune altération des ganglions trachéo-bronchiques, broncho-pulmonaires et médiastinaux n'est retrouvée. Bien que le péricarde fut adhérent au lobe inférieur gauche il n'y avait pas d'épanchement. L'artère pulmonaire et l'aorte ne présentaient aucun athérome malgré une légère dilatation du cœur droit.

Les viscères abdominaux étaient normaux.

L'examen histologique : Les coupes faites dans tous les endroits pathologiques avaient un aspect d'adénomatose caractéristique, les bronches dans les aires pathologiques montraient des altérations considérables de type inflammatoire. De toute façon les parois alvéolaires sont couvertes de cellules cuboïdales et la paroi alvéolaire est très épaissie, il n'y a pas de cancer.

OBSERVATION N° 13

(John M. DENNIS, William T. RABY, Emil C. HILDENBRANDT)

Concerne un fermier de 51 ans hospitalisé en février 1949 pour dyspnée, toux productive, perte de poids.

Depuis 1942 il a présenté toute une série de syndromes abdominaux ayant nécessité une laparatomie, puis une gastrectomie subtotale en 1943. En 1944 enfin il a subi une hémorroïdectomie. Il importe de préciser que les examens pulmonaires étaient négatifs à cette époque, et que l'examen de l'ulcère gastrique n'avait pas montré de néoplasme. En 1947, l'examen radioscopique montre une infiltration de la base droite avec une légère surélévation du diaphragme sans aucun signe clinique associé. En 1948, il y a infiltration de la base du poumon gauche et du lobe supérieur droit; la même année, il fait une pneumonie que l'on qualifie de virale, malgré la défervescence la toux persiste avec une expectoration abondante jusqu'à l'hospitalisation.

A l'entrée le malade est faible, asthénique, il présente de la dyspnée sans cyanose. L'examen montre outre un hippocratisme digital léger des signes pulmonaires bilatéraux : ronchus et râles humides dans les deux champs. La radiographie décèle des ombres floues dans les deux poumons à l'exception du lobe supérieur gauche. Tous les examens de laboratoire sont négatifs. Le malade meurt en quelques jours dans la cyanose.

A l'examen macroscopique, il y a un épaississement pleural, des adhérences multiples, un peu de liquide dans les deux plèvres. Le poumon droit pèse 1 kg. 600, le lobe supérieur est le siège d'une tumeur charnue les deux autres lobes présentent des altérations analogues; le poumon gauche malade également est le siège d'une petite atélectasie fusiforme dans le lobe inférieur.

Microscopiquement la structure alvéolaire est respectée, chaque alvéole est tapissée de cellules cylindriques non ciliées, riches en mucus. Le cytoplasme est éosinophile, le noyau basophile et très régulier, on ne note pas d'envahissement des lymphatiques, des vaisseaux péribronchiques. La disposition en papille est très fréquente. Les bronches sont normales.

L'autopsie totale montre des altérations des îlots de Langerhans dont les cellules sont hypertrophiées.

Les cas ou la prolifération multicentrique est d'aspect malin avec ou sans métastase soi-disant cancer alvéolaire.

OBSERVATION N° 1

(Robert-W. LACKEY)

Un homme de 53 ans est hospitalisé pour un syndrome pulmonaire ayant débuté par un épisode grippal. On avait tout d'abord fait le diagnostic de tuberculose car on trouva à deux reprises des bacilles de Koch dans l'expectoration.

Malgré toute thérapeutique le malade s'émacie, se cyanose et l'on note l'apparition de nombreux ganglions axillaires, inguinaux, cervicaux. A l'entrée, on note surtout à la radiographie l'existence de nodules dans les deux champs pulmonaires, quoique, en de certains endroits, il y ait coalescence de plusieurs nodules.

Malgré tous les soins et l'absence de température, le malade s'aggrave et meurt sept jours après son arrivée.

L'autopsie effectuée trois heures après le décès montra une réaction pleurale avec 100 centimètres cubes de liquide des deux côtés. Les poumons étaient augmentés de volume, plus lourds que de coutume puisque le poumon droit pesait 1.625 grammes, le gauche 1.170. A la section les nodules apparaissaient très nombreux, si bien qu'il est difficile de retrouver du tissu pulmonaire normal. Les bronches étaient normales.

Au microscope, on retrouve cette disparition du parenchyme normal; les alvéoles sont tapissées de cellules cylindriques riches en mucus, il n'y avait de nombreuses papilles intra-alvéolaires.

L'auteur signale le peu de fréquence des mitoses, mais aussi l'envahissement des veines péribronchiques, par contre, les bronches étaient intactes.

On trouve de nombreuses métastases dans le cerveau, l'hypophyse, les ganglions trachéo-bronchiques, œsophagiens, le diaphragme, les reins, les os du squelette, etc...

OBSERVATION N° 2

(WHITE, MADDING, HERSHBARGER)

Un homme de 34 ans consulte en mars 1946 parce qu'il tousse depuis six jours et crache du mucus teinté de sang.

Dans les antécédents on remarque une pneumonie du lobe inférieur droit, un traumatisme thoracique droit à l'occasion duquel on retrouve une image de la base droite en 1941. Désormais il présente presque chaque année des épisodes infectieux pulmonaires avec image à droite.

Il tousse abondamment et l'expectoration légèrement fétide atteint 1.200 centimètres cubes par jour. Les examens biologiques et bactériologiques ne révèlent rien et la bronchoscopie ne montre pas de tumeur mais un léger rétrécissement des bronches lobaires inférieure et moyenne droites. Du fait de la durée de l'affection, de l'importance de l'expectoration et son caractère sanglant, on pratique une thoracotomie exploratrice qui montre une atteinte des lobes moyen et inférieur droits, on fait en conséquence une lobectomie moyenne droite. Malgré cette opération incomplète et peu satisfaisante, une grosse amélioration fonctionnelle et de l'état général se produit qui persiste deux ans et demi.

Mais, en 1949, les symptômes reparaissent, la dyspnée, la cyanose affaiblissent le malade qui meurt cachectique en janvier 1950.

L'examen de la pièce opératoire avait montré une « tumeur alvéolaire » avec des cellules cylindriques hautes bordant les parois alvéolaires. Les cellules étaient modérément pléomorphiques, régulièrement rangées, formant des papilles intra-alvéolaires, elles étaient riches en mucine.

L'autopsie montre des métastases dans le cerveau, le foie, les ganglions trachéobronchiques. L'aspect microscopique du poumon était le même que celui du lobe enlevé trois ans plus tôt.

Cependant, on notait que, par endroit, toute structure alvéolaire était détruite alors que l'on retrouvait à côté l'aspect alvéolaire. Dans les deux examens on ne retrouve aucune altération bronchique.

OBSERVATION N° 3

(LAPPLEY et FISCHER)

Une femme de 51 ans est admise à l'hôpital pour dyspnée, toux asthénie.

Les signes remontent à un an, la dyspnée augmentant à un tel point que la malade ne peut gravir une marche d'escalier, c'est seulement trois mois avant l'hospitalisation qu'apparaît la toux sans expectoration asso-

ciée, surtout nocturne, les paroxysmes empêchant le sommeil. Il n'y a pas d'hémoptysie, pas de cyanose, pas de douleur thoracique.

La perte de poids est de 7 kilogrammes.

A l'entrée, la malade, très essouffée, a les veines du cou turgescentes et l'examen montrait :

Quelques signes pulmonaires, avec matité des deux bases et gros râle respiratoire.

Il y avait de l'albumine dans les urines.

La radiographie montre un aspect de congestion passive des deux bases.

Un traitement symptomatique est pratiqué avec oxygène, digitale et diurétiques.

Elle sort et est réadmise deux mois plus tard dans le même état, mais elle présente des œdèmes.

Elle meurt dans cet état au bout de trois jours. Le diagnostic clinique est celui de la maladie d'Ayerza.

L'autopsie montre une dilatation des cavités droites du cœur, une sclérose marquée des artères pulmonaires et des artérioles, un épanchement pleural, bilatéral récent. Le poumon présente un aspect de broncho-pneumonie aiguë bilatérale. Il s'agit d'une tumeur alvéolaire envahissant la plèvre. Il y a en outre de l'acide et une néphrite chronique.

Les poumons ont augmenté de volume et ont une consistance plus ferme que la normale. Ils ne crépitent pas. Le droit pèse 800 grammes, le gauche 600 grammes. A la section, l'aspect est homogène, gris perle, tacheté de noir.

Dans la partie postérieure du lobe inférieur droit il y a deux nodules gris ferme de un à deux centimètres de diamètre, indépendants des bronches.

Au microscope, tissu interstitiel pulmonaire très augmenté de volume, les alvéoles sont bordées de cellules cylindriques de type épithélial dont quelques-unes sont mucipares.

L'examen des deux nodules montre des proliférations pléomorphiques très envahissantes. Il n'y a donc aucune métastase et aucune tumeur primitive dans le reste du corps à l'autopsie complète.

OBSERVATION N° 4

(LAPPLEY et FISHER)

Un homme de 45 ans est admis à l'hôpital le 4 mai 1948.

Se plaignant de douleur dans la poitrine en toussant. Dans le mois précédant l'hospitalisation, il crache du sang, s'essoufle et perd l'appétit. D'où un amaigrissement de onze kilos.

Il y avait également une douleur aiguë dans la poitrine, à gauche, transfixiante.

Rien à signaler dans ses antécédents et l'examen clinique était banal, base un peu mate, râles bronchiques humides à gauche.

Tous les examens biologiques étaient négatifs.

La radiographie montre une silhouette cardiaque élargie, le médiastin paraît tuméfié par de gros ganglions.

Il y a une atelectasie légère du lobe moyen droit et un aspect flou des deux poumons. Le diaphragme gauche est plus haut que le droit.

Seize jours après l'hospitalisation, le malade meurt dans le même état, présentant une expectoration rosée.

A l'autopsie : Il s'agit d'un cancer alvéolaire du poumon avec envahissement de la plèvre, des lymphatiques intra-pulmonaires, il y a des métastases, des ganglions médiastinaux, cervicaux et de la glande surrénale gauche.

On note, en outre, une thrombose des branches périphériques de l'artère pulmonaire dans le lobe supérieur et inférieur gauche avec des infarctus dans leur territoire. Il y a un hydro-péricarde et un liquide pleural gauche.

Le poumon droit : 1.150 grammes, le gauche : 900, et, dans les deux poumons, il y a des nodules pâles jaunes et fermes sans qu'il y ait d'envahissement bronchique.

Tous les prélèvements répètent le même aspect de tumeur épithéliale à type papilliforme, riche en mucine avec des cellules très malignes.

Il s'agit d'une forme nodulaire de l'affection et l'aspect histologique est absolument superposable à celui de notre observation qui était une tumeur isolée. (Ju...)

OBSERVATION N° 5

(DRYMALSKY, THOMPSON, SWEANY)

Femme de 55 ans. Tousse en 1939 et a quelques hémoptysies. Elle entre au sanatorium.

A l'examen, elle est en bon état général, mais présente une matité de l'hémithorax gauche et du tiers supérieur à droite. Il y a des râles diffus dans les deux champs pulmonaires.

La radiographie montre un flou des deux poumons, plus marqué à droite. Comme tous les examens sont négatifs pour la tuberculose, on pratique un examen des crachats après inclusion qui montre de nombreuses cellules épithéliales, ovoïdes, avec des noyaux ronds vésiculaires et éosinophiles, quelquefois hyperchromatiques. L'aspiration biopsie du poumon montre un cancer épidermoïde.

Le malade meurt quelques mois plus tard, en février 1940.

L'autopsie est faite neuf heures après la mort. On ne peut enlever que les poumons. Il y a un léger dépôt de fibrine et adhérence des deux poumons. Ceux-ci présentent un aspect d'hépatisation grise. A la base droite il y a un nodule ferme.

Les ganglions lymphatiques sont normaux, il n'y a pas de métastases.

Au microscope, les cloisons alvéolaires sont bordées de cellules hautes, cylindriques, non ciliées, avec un cytoplasme éosinophile abondant.

Les noyaux étaient ovales, basaux, uniformes en volume, quelquefois vésiculaires. Il y avait des formations papillaires, pas de mitose, un léger épaissement des parois alvéolaires. En un point il y avait une véritable formation tumorale avec des cellules envahissantes et très anaplastiques. Les noyaux étaient irréguliers de taille, de position. Il y avait beaucoup de mitoses. Le diagnostic fait fut celui d'un adénomatose avec dégénérescence maligne.

OBSERVATION N° 6

(HERBERT J. Mc COY)

Homme de 60 ans qui vient pour dyspnée et toux durant depuis quatorze mois. Rien à signaler dans ses antécédents.

L'examen radiologique montre une déviation du médiastin et de la tachée à droite. Il y a de gros nodules confluent dans les deux champs pulmonaires.

Le diagnostic clinique le plus vraisemblable est celui de cancer bronchique.

Il meurt seize jours après son entrée.

A l'autopsie : masse bilatérale grise hépatisée, rien dans les bronches.

OBSERVATION N° 7

(Même Auteur)

Il s'agit, cette fois, d'un homme de 31 ans, sans rien de bien particulier dans ses antécédents.

Six semaines avant l'admission, dyspnée, fatigue, toux non productive.

On constate une image miliaire pulmonaire atypique que l'on attribue à la tuberculose.

L'examen des crachats et les tubages ne montrent pas de B.K. La bronchoscopie est négative, mais l'examen de l'aspiration bronchique permet au Docteur Georges PAPANICOLAOU de faire le diagnostic de cancer du poulmon sans préciser sa nature histologique exacte.

Au microscope, dans les deux cas, constatations identiques : les alvéoles étaient bordées par des cellules pseudo-stratifiées, non ciliées, tantôt cuboïdales, tantôt cylindriques. Les cellules étaient très cancéreuses, un certain nombre en mitose, d'autres avec plusieurs noyaux prenant très fortement les colorants. Il y avait de nombreuses formations en papilles. Dans les cellules tombées à l'intérieur des alvéoles, certaines étaient manifestement néoplastiques. Il y avait un léger épaissement des cloisons alvéolaires.

On note des métastases dans les ganglions trachéo-bronchiques et le foie (cas n° 1); dans les ganglions hilaires et dans un os long (cas n° 2).

L'auteur donne une excellente reproduction photographique.

OBSERVATION N° 8

(L. MALASSEZ, 1876)

Il s'agissait d'une femme de 47 ans qui un mois avant son hospitalisation avait été prise d'une dyspnée sans cesse croissante et était morte dans un état asphyxique.

L'autopsie montre des altérations localisées au poumon; tous les organes sont trouvés sains à un examen soigneux.

Le poumon droit présentait une symphyse pleurale serrée; à gauche il y avait un épanchement de deux litres environ.

Les deux poumons étaient lourds, volumineux, congestifs, parsemés de tumeurs de dimensions variables; leur tissu était d'un blanc rosé, quelque peu jaunâtre.

Les constatations microscopiques et les conclusions de MALASSEZ se résument ainsi :

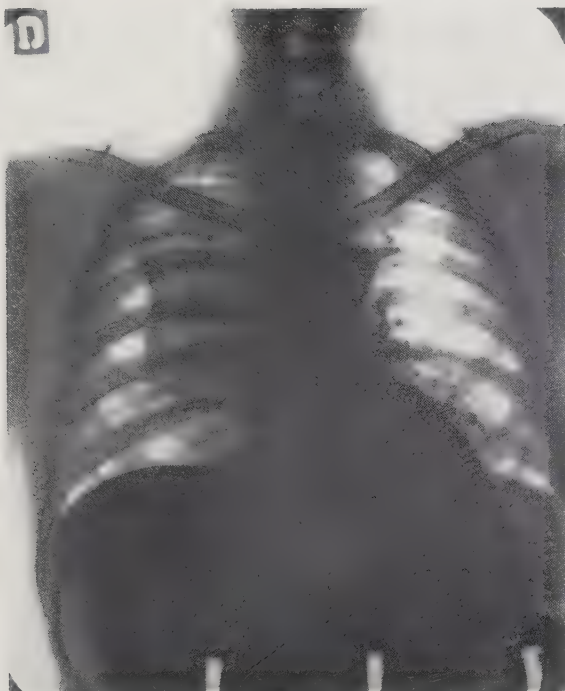
La lésion cancéreuse primitive consiste en une néo-formation épithéliale se produisant sur les parois des alvéoles pulmonaires de telle sorte que les cavités respiratoires se trouvent transformées en cavités muqueuses ou kystiques.

Les cellules sont soit typiques : cylindriques ou cubiques,

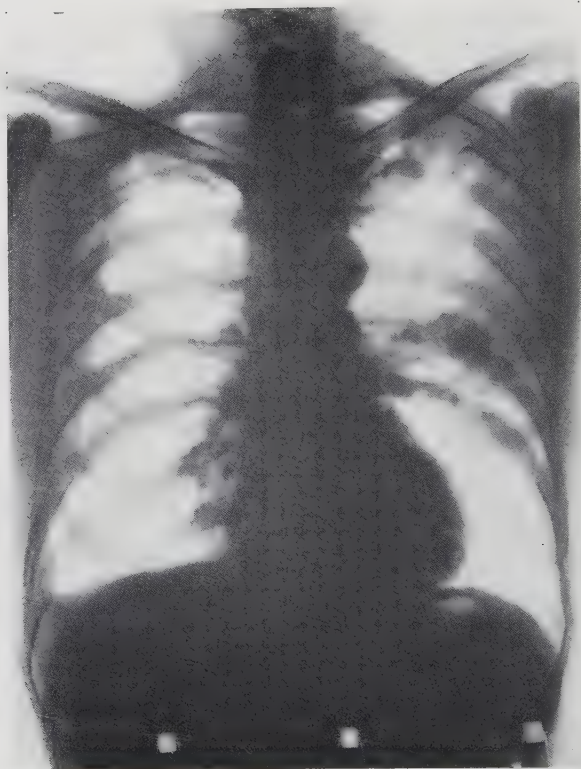
— soit métatypiques : ce seraient des cellules jeunes immatures.

Du poumon le cancer tend à se généraliser par deux voies : par les lymphatiques profonds et les ganglions bronchiques; par les lymphatiques superficiels et les plèvres.

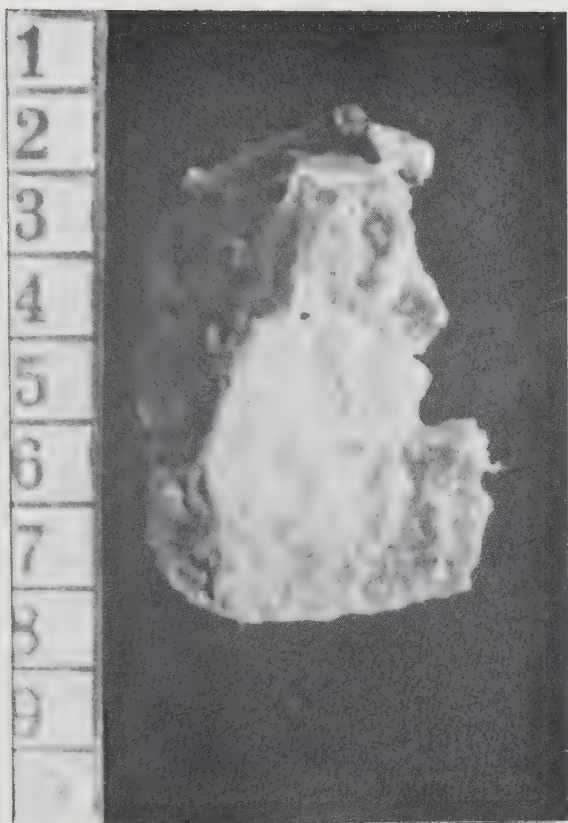
On constate des envahissements ganglionnaires réalisant soit des cryptes muqueuses dans le ganglion, soit des boyaux épithéliaux pleins.



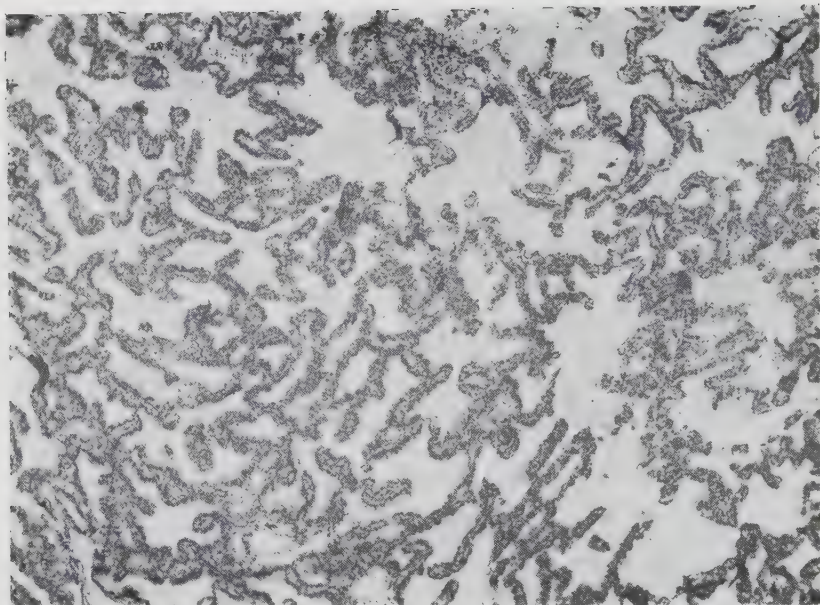
Aspect radiologique d'une adénomatosose respiratoire à forme pseudo-lobaire. Il s'agit de notre observation personnelle N° 1.



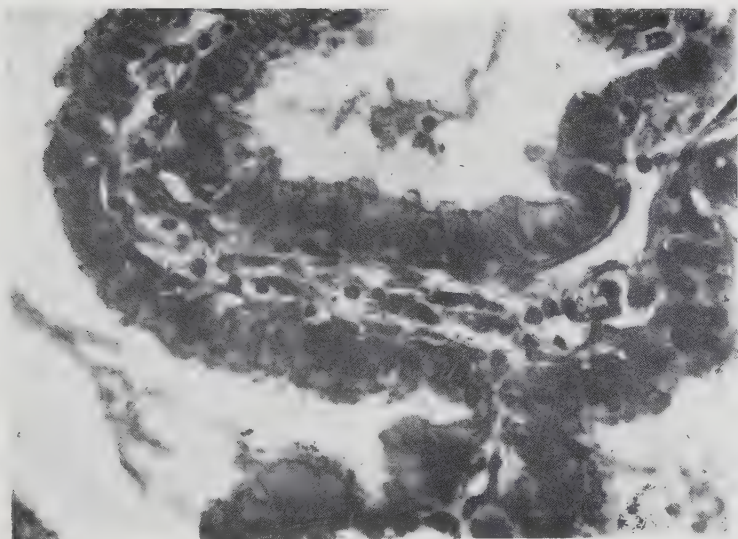
Aspect radiologique d'une forme unicentrique de prolifération intra-alvéolaire que nous distinguons de l'adénomatose.



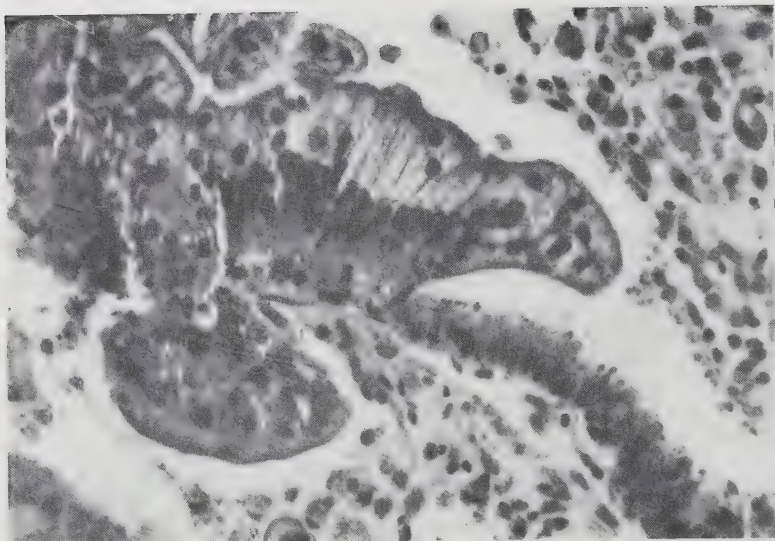
Section de la pièce
de notre observation N° 1 d'adénomatose.



Aspect de la coupe de notre observation N° 1 au faible grossissement. Les alvéoles dont les parois sont normales sont tapissées par l'épithélium cylindrique, l'exsudation intra-alvéolaire est peu intense, il y a très peu de papilles intra-alvéolaires.



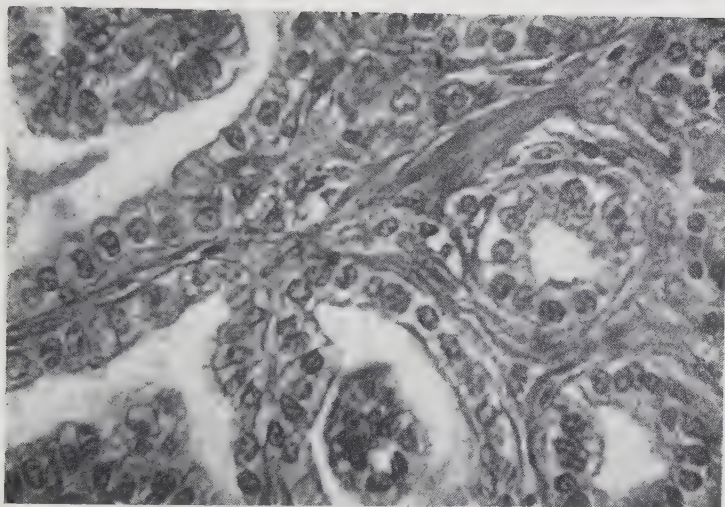
Aspect de la même coupe à un très fort grossissement $\times 500$. On distingue les cellules cylindriques — avec une cuticule ciliée semble-t-il — et des formations mucipares.



Imité de Drymaski, Thompson, Sweany

On voit l'épithélium cylindrique pathologique succéder à l'épithélium cubique bronchiolaire.

A noter qu'une telle coupe très exceptionnelle a pu être utilisée tantôt par les partisans d'une genèse alvéolaire, tantôt par ceux de la genèse bronchiolaire. C'est sans doute un aspect analogue qui permet d'affirmer à Herbut que l'on retrouve assez souvent « l'origine » du cancer alvéolaire.



Adénomatose ovine. Coupe de Cowdry.

CHAPITRE IV

LES PROBLÈMES POSÉS PAR LES FORMES MULTICENTRIQUES

Parmi les problèmes que posent les proliférations étudiées, deux sont d'importance.

Le premier concerne la genèse des cellules anormales, le deuxième est l'étiologie de l'affection.

Remarquons que le premier a un peu perdu de son actualité, alors que le deuxième est au premier plan à cause des sanctions thérapeutiques qu'il pourrait créer.

HISTOGÉNÈSE DES PROLIFÉRATIONS INTRA-ALVEOLAIRES

1° Rappel de notions concernant la structure alvéolaire

Nous rappellerons brièvement quelques notions concernant les alvéoles. On sait que les parois alvéolaires sont constituées d'un stroma comprenant des fibres élastiques, collagènes et réticulées et qu'il y a à la surface quelques cellules septales; on n'admet plus la présence d'un revêtement continu avec de larges plaques anucléées grâce aux travaux de toute une série de chercheurs dont POLICARD est en France le plus brillant représentant (*le Poumon*, p. 152). Suivant cet auteur le poumon pendant la vie fœtale n'est qu'une série de sacs dus à la prolifération des extrémités bronchiques; à la naissance il se produit un éclatement de ce poumon bronchique ou « poumon canalaire » dans le mésenchyme. Si les bronches gardent alors leur structure, les alvéoles sont mésenchymateuses et les cellules septales sont des histiocytes.

Une autre théorie veut qu'il y ait un revêtement alvéolaire continu ou discontinu à la surface des alvéoles d'origine épithéliale.

Le représentant le plus moderne de cette théorie, G. SEEMAN, sans admettre les plaques anucléées, décrit des cellules épithéliales séparées du tissu conjonctif proprement dit, par une basale. Actuellement la première théorie est la plus communément admise avec MAXIMOV, POLICARD, LANG, CHIODI, HERBUT, en raison de toute une série d'arguments que nous résumons brièvement : les cellules septales sont pseudopodiques, elles diffèrent très nettement des cellules bronchiolaires qui sont les moins différenciées des cellules épithéliales respiratoires ; elles possèdent certaines propriétés du système réticulo-endothélial (S.R.E.) de fixer et d'attirer électivement certains colorants, ce que ne possèdent pas les cellules des bronchioles. Il semble que la distinction d'EL GAYARZELI en cellules septales épithéliales et mésenchymateuses ne soit pas admise à l'heure actuelle, à part YOUNG dont il s'est inspiré.

2° Histogénèse des cellules anormales.

Le problème se pose pour nous de la façon suivante :

Si les cellules septales sont conjonctives, on ne peut guère admettre qu'une origine bronchiolaire de la prolifération intra-alvéolaire.

Si l'on accepte l'origine épithéliale des cellules septales, la prolifération intra-alvéolaire provient de ces dernières cellules.

Les arguments de la théorie alvéolaire sont avant tout négatifs ; le principal et celui que l'on ne met jamais en avant est la topographie intra-alvéolaire ; il semble logique d'admettre une hyperplasie des cellules septales, un autre argument de « bon sens » largement exploité est l'absence de lésions bronchiques ou bronchiolaires aux autopsies les plus minutieuses. HELLY coupant un nodule en série a pu constater que l'épithélium de la bronche reste normal jusqu'à l'infundibulum pulmonaire et qu'il se continue soudain avec l'épithélium pathologique. WOOD et PIERSON, BELL affirment l'origine alvéolaire parce que l'on peut retrouver des réactions épithéliales comparables dans la pneumonie huileuse, la pneumonie interstitielle, les pneumopathies réactionnelles aux caustiques respiratoires, mais il faut remarquer que « l'épithélium » est dans ces cas, cubique, il s'agit de « ces revêtements alvéolaires continus d'aspect épithélial » dont parle POLICARD (*Le Poumon*, p. 76) qui cite des altérations de cet ordre dans l'atélectasie.

Les arguments de la théorie bronchique.

Déjà MALASSEZ avait abouti à une hypothèse bronchique, BONNE, RICHARDSON, HERBUT de même. Mlle SCHWEISGUTH se range à un avis similaire, certains même admettent à priori une telle origine et l'on voit un article récent de SMITH et WATSON porter le titre de « Cancer bronchiolaire terminal avec entre parenthèse soi-disant cancer alvéolaire ».

La force de la théorie bronchiolaire vient de ce que l'on a de multiples preuves des possibilités de croissance de l'épithélium bronchiolaire.

POLICARD a très bien situé le problème et nous le citons : « A côté de ces revêtements alvéolaires continus, mais non épithéliaux s'observent des dispositifs assez semblables à un examen superficiel, il s'agit de revêtements épithéliaux vrais résultant d'une poussée de l'épithélium des bronchioles sur la surface interne des cavités, qui peuvent être ou alvéolaires ou de toute autre nature, des fentes, des lacunes. Il se passe là ce qui est fréquent dans toutes les glandes dont le parenchyme sécréteur a disparu, les conduits excréteurs envoient des poussées en lames ou en boyaux, creuses ou pleines dans le stroma conjonctif transformé. L'observation des cultures in vitro de tissu glandulaire montre avec quelle facilité et quelle vitesse se font ces poussées d'épithélium. En trente-six à quarante-huit heures, on peut en observer de fort étendues. »

« Pourquoi une telle poussée ne se produit que dans certaines conditions et non à l'état normal ? Aucune expérience n'explique ce fait de façon sûre..

« La pratique histopathologique montre que ce phénomène ne s'observe que là où il y a sclérose du tissu pulmonaire. Le fait est si régulier qu'on a même pu penser que la sclérose avait une sorte de pouvoir attractif vis-à-vis de l'épithélium bronchique (M. FAVRE). Il semble que des processus plus simples et plus immédiats peuvent expliquer cette poussée bronchique : l'un d'eux paraît consister dans l'immobilisation de la paroi formant substratum, l'autre dans la suppression du courant liquide qui normalement semble aller de la surface alvéolaire riche en capillaires sanguins vers la bronchiole, le courant tendant à s'opposer à la croissance épithéliale. »

Les confirmations histopathologiques ne manquent pas : la métaplasie épithéliale de certaines affections pulmonaires est probablement une

« hyperplasie bronchique » dans un poumon en voie de sclérose. HERBUT a montré le fait dans les broncheectasies; dans la première partie de cet ouvrage nous avons décrit un cas curieux de sclérose à « reconstruction épithéliale cylindrique » manifestement bronchiolaire. Dans les cas de cancers à dispositions mixte intra-alvéolaire, et bronchogénique on ne peut nier l'origine du processus.

Dans le cadre du « soi-disant cancer alvéolaire » HERBUT a pu montrer, par des coupes heureuses, le passage de l'épithélium de siège bronchique à un épithélium de siège alvéolaire dans deux cas; nous avons retrouvé dans un travail de DRYMALSKI, THOMPSON et SWEANY un exemple excellent de ce passage.

Nous citerons encore les cas d'épithélialisations secondaires des cavités pulmonaires chroniques, abcès, kystes hydatiques et même cavernes, à condition qu'elles soient détergées (GALY, DELARUE).

L'expérimentation avec STRAUB est relativement probante; cet auteur a montré qu'en infectant des souris avec du virus grippal humain on obtenait une phase de réparation caractérisée par une prolifération extensive de l'épithélium bronchique sous forme kératinisée, qui remplit les alvéoles d'une masse d'origine bronchique, le processus semble réversible.

Il nous semble qu'il y a là un faisceau assez probant pour admettre l'origine bronchiolaire des proliférations, cependant on ne peut que partager la prudence recommandée par M. BARIÉTY qui dit à propos du cancer alvéolaire : « Au point de vue histogénèse, c'est un grand problème; je crois qu'il faut être excessivement prudent, je ne sais pas s'il existe actuellement un seul histo-pathologiste au monde qui puisse affirmer plus que par tendance personnelle l'origine d'un néoplasme bronchique ».

Nous signalons enfin une troisième attitude, celle de DELARUE, qui affirme que les formations épithéliales intra-alvéolaires sont le fait d'une métaplasie des cellules alvéolaires dont il admet la nature mésenchymateuse et avance qu'il s'agit là d'un nouvel exemple de la prééminence des perturbations fonctionnelles sur les spécificités pulmonaires originelles, la morphologie des tissus étant déterminée par leur fonction qui détermine leur adaptation.

ETIOLOGIE DES PROLIFERATIONS INTRA-ALVEOLAIRES MULTICENTRIQUES

Ces proliférations ont une certaine individualité statistique. Sans faire la distinction entre formes « malignes et bénignes », GRIFFITH, GOOD, CLAGETT, Mc DONALD comptent sept cas d'adénomatose ou de soi-disant cancer alvéolaire de 1943 à 1949, tandis que l'on opérerait dans le même laps de temps deux cent soixante-quinze néoplasmes pulmonaires à la « Mayo-Clinic ». Ils notent par ailleurs de l'ensemble des cas publiés jusqu'en 1949, qu'il y a 41 % de femmes, 59 % d'hommes.

L'étude des âges fournit les renseignements suivants :

61 % étaient dans leur 5^e décade.

11 % étaient dans leurs 3^e et 6^e décades.

5 % étaient dans leurs 1^{re} et 2^e décades.

Un fait s'impose immédiatement, c'est le nombre extrêmement important des cas féminins; alors que la proportion des cancers du poumon est habituellement de 7 masculins pour 1 féminin. Le problème étiologique ne se pose pas pour les formes d'histologie maligne avec des métastases, il s'agit indiscutablement de cancers; par contre, pour les formes d'histologie bénigne, il en va tout autrement.

Deux hypothèses sont alors possibles :

1° Tout ramener au cancer : thèse uniciste.

2° Séparer l'adénomatosis du cancer alvéolaire et en faire une maladie particulière : thèse dualiste.

1° Thèse uniciste

Il n'y a pas de différence entre cancer alvéolaire et adénomatosis.

Nous avons vu leur parenté clinique, l'évolution péjorative et à brève échéance dans les deux cas. L'histologie, à côté de formes nettement tranchées en malignes et bénignes, offre de nombreux exemples où il est difficile de classer avec précision les altérations cellulaires, ce que ne traduisent pas toujours les statistiques qui tranchent pour ou contre; si l'on admet cette restriction, il est facile de comprendre que certaines formes peu malignes histologiquement, mais avec des métastases extra-pulmonaires, peuvent poser le problème de l'authenticité de l'adénomatosis. C'est ce qu'affirment un certain nombre d'auteurs dont SMITH et WATSON qui prétendent qu'on n'a jamais pu décrire un cas d'adénomatosis vrai (c'est-à-dire sans altéra-

tion cellulaire évoquant le néoplasme et sans métastase), il y a toujours des éléments qui font soupçonner la malignité. A vrai dire, jusqu'en 1939, les auteurs qui ont étudié la question ne semblent pas faire la distinction, ils décrivent des proliférations alvéolaires avec ou sans métastases, et pour eux la nature néoplasique ne fait aucun doute, la partie la plus embarrassante du problème leur paraît l'histogénèse. Mais en 1939, BONNE attire l'attention sur la ressemblance morphologique entre ces « cancers du poumon » et l'adénomatosis ovine ou jaagziekte; depuis lors l'hypothèse a été constamment soulevée.

2^e La maladie animale : jaagziekte.

Elle a d'abord été étudiée en Afrique du Sud, mais il semble que l'on en ait trouvé des équivalents dans le monde entier. Nous citerons les travaux de Mc FADYEAN (1894), de ROBERTSON (1904), de MITCHELL (1915), de KOCH (1924), de COWDRY (1925) sur le mouton. THEILER en a décrit une variété équine.

En Islande, DUNGALL, GISLASON, TAYLOR, OLAFSON ont étudié une adénomatose épizootique, tandis qu'en Amérique, MARSH décrit la pneumonie progressive du Moutana, et qu'en France, LESBOUYRIES et BONNAC, LUCANE isolent la bouhite des landes. Il s'agit d'un groupe de maladies, plutôt que d'une seule et même maladie.

Dans la jaagziekte vraie l'animal présente une incubation de six à huit mois, puis apparaissent la toux sèche et la dyspnée, bientôt suit une phase humide où le mouton rejette des mucosités abondantes par les naseaux, présente de gros râles humides; l'état général se détériore rapidement, et l'évolution se fait en quelques semaines vers la cachexie et la mort; l'évolution peut cependant être plus traînante et durer plusieurs mois. Lorsqu'on examine les poumons, ils sont parsemés de nodules blanchâtres, et l'examen histologique montre des alvéoles bordées des cellules de type épithélial. Nous avons eu en main une coupe de COWDRY sur laquelle on voit parfaitement l'épithélium parasite. on doit noter d'ailleurs que les cellules sont tantôt cylindriques haute, tantôt cylindriques basses.

La maladie animale est certainement infectieuse; en effet on peut contaminer un mouton sain en le mettant en contact avec un mouton infecté; WOOD et PIERSON après DUNGALL et TAYLOR signalent que toutes les races de mouton ne sont pas également réceptives; en Islande, la race gottorp est plus sensible que la race adolb.

Les tentatives de transmission expérimentale ont par contre toutes échoué à l'exception d'un cas de DUNGALL et TAYLOR où ces auteurs considèrent que l'inoculation est probablement en cause dans l'apparition de la maladie; par ailleurs THEILER a pu établir les relations de la variété équine avec une herbe de l'Afrique du Sud.

A part ces faits qui ne permettent pas de mettre en doute la nature infectieuse, on n'a aucune information précise sur l'agent causal que l'on suppose être un virus.

3° Thèse dualiste.

Connaissant la maladie animale et sa presque identité morphologique avec la maladie humaine, certains ont avancé que la maladie humaine était analogue.

En effet un certain nombre de faits reçoivent alors une explication immédiate.

Ce serait des poumons en mauvais état de résistance, mutilés fonctionnellement qui seraient sensibles au virus, d'où la fréquence des antécédents pulmonaires. Chez les individus morts d'adénomatose, on voit en effet signaler la tuberculose, les troubles de ventilation de cause variée, les bronchites à répétition, les malformations des bronchioles de types embryonnaires qui joueraient le rôle d'appel à l'infection. Même le soi-disant cancer alvéolaire pourrait à la rigueur recevoir une tentative d'explication, car on sait que GRUMBACH, qu'AYNAUD et ses collaborateurs ont provoqué expérimentalement des néoplasmes pulmonaires intra-alvéolaires par des agressions infectieuses répétées. *Il y a donc un ensemble de faits assez concordants, malheureusement la nature infectieuse de la maladie humaine n'a jamais pu être démontrée.*

Le contact avec du bétail infecté a quelquefois pu être retrouvé (HILDENBRANDT, SHIPMAN et BRINKLEY); dans la plupart des cas les faits ne résistent pas à un examen sérieux, la maladie ne coïncide pas avec l'exposition; dans un cas de POTT et DAVIDSON, on retrouve le contagage avec du bétail infecté, mais à la lecture de l'observation, il s'agit d'un néoplasme bronchiogénique, et la maladie des moutons était une atteinte oculaire.

Il pourrait s'agir d'une maladie humaine voisine de celle de l'animal, mais il n'y a aucun cas de contagion inter-humaine signalé, alors que la contagiosité de la jaagziekte n'est plus à démontrer.

Par ailleurs, toutes les tentatives de transmission de la maladie humaine à l'animal ont échoué; citons les tentatives de WOOD et PIERSON, celle de SIDNEY J. FARBER, plus récemment de MC DONALD et son équipe; quel que soit le mode d'inoculation et l'animal choisi, on se heurte à des échecs.

Somme toute la question n'a pas avancé depuis le jour où BONNE s'est avisé de la parenté histologique entre la maladie animale et celle de l'homme.

4° Opinion personnelle.

Pour nous, il semble tentant de rapprocher adénomatosis et soi-disant cancer alvéolaire, si nous ne connaissons pas l'adénomatose infectieuse ovine, la question ne se poserait pas. Après tout, l'argument parenté histologique joue autant en faveur du cancer que d'un hypothétique virus, tendance que partagent SWAN, MC DONALD, SMITH et WATSON.

Cependant nous ne nous dissimulons pas que l'identification complète des deux aspects ne résoud pas tous les problèmes. En effet, le caractère disséminé du néoplasme permet de se demander s'il s'agit d'une tumeur bronchique avec métastase de type intra-alvéolaire (mécanisme analogue à celui des embols aériens de LETULLE) ou d'un véritable cancer multicentrique. Il nous semble que l'on doive adopter cette dernière hypothèse.

CHAPITRE V

Si l'on tente dans ce chapitre de classer les diverses proliférations intra-alvéolaires, nous constatons qu'il en existe :

— *Des formes unicentriques*, de symptomatologie discrète et qui se présentent avec une histologie maligne, ce sont probablement des cancers bronchogéniques à propagation intra-alvéolaire et à évolution lente.

— *Des formes multicentriques* que l'on sépare en adénomatoses et soi-disant cancer alvéolaire. Cette distinction paraît provisoire et a tout au plus une valeur de classement morphologique dont l'avenir confirmera ou non le bien-fondé. Quelque soit la nature réelle de l'adénomatosose, c'est une affection pulmonaire dyspnéisante, s'accompagnant de bronchorrhée incoercible, rapidement évolutive, pour laquelle la radiologie révèle :

tantôt des aspects localisés pseudo-lobaires,

tantôt des aspects nodulaires disséminés,

tantôt un aspect mixte.

L'examen anatomopathologique permet d'affirmer le caractère intra-alvéolaire et surtout multicentrique de l'affection, indispensable critère diagnostique. Cela est moins évident pour les formes disséminées aux rayons X, que pour les formes localisées où seul l'examen anatomique permettra de reconnaître ce caractère multicentrique et d'éliminer la forme unicentrique qui sort du cadre de l'adénomatosose.

Il semble bien que certains résultats encourageants de l'exérèse dans l'adénomatosose ressortent de la méconnaissance de cette règle et que l'on ait opéré comme adénomatosose au début, des formes unicentriques. Le pronostic est alors évidemment meilleur, il serait souhaitable que les observations futures soient plus riches de détails à cet égard.

CONCLUSIONS

Nous remarquons qu'il persiste des discussions d'étiologie et d'histogénèse au sujet des proliférations intra-alvéolaires de type bronchique différencié, comme le prouve la multiplicité des termes employés.

A propos de huit cas inédits, nous esquissons une classification de ces aspects distinguant :

I. — Des proliférations épithéliales cylindriques dans une sclérose, mode « d'adaptation épithéliale » peu fréquent.

II. — Des proliférations épithéliales unicentriques manifestement néoplasiques, que nous rapprochons des aspects intra-alvéolaires des cancers bronchogéniques depuis longtemps signalés par HUGUENIN.

III. — Des proliférations multicentriques où l'histologie oppose l'adénomatosis et le soi-disant cancer alvéolaire. Le tableau clinique assez particulier retient l'attention, mais le plus souvent le diagnostic exact est dû à l'examen anatomo-pathologique post-opératoire ou autopsique.

IV. — S'agit-il de deux aspects d'une même maladie virale ou néoplasique, c'est en tout cas à propos de la forme dite « bénigne » que l'on a pu évoquer une parenté possible avec une maladie vétérinaire, la « jaagziekte » ou adénomatosis ovine.

V. — L'étude de l'affection pose des problèmes de pathologie générale : Existe-t-il une épithélioma naissant des cellules alvéolaires ? Nous penchons pour la négative.

VI. — Les critères de malignité étant assez imprécis, peu-il exister une origine virale d'un cancer, le virus causant ou favorisant celui-ci comme l'enseigne la pathologie expérimentale vétérinaire ?

Vu :

LE DOYEN :
HERMANN.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
DUFOUT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 15 novembre 1952

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ :
ANDRÉ ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

1. ALEXANDER and CHU. — Pulmonary adenomatosis complicated by lobar pneumonia. *Arch. Path.*, **43**, pp. 92-101, 1947.
2. AMEUILLE, PRUVOST, LEMOINE, DEPIERRE, O. SCHWEISGUTH. Epithéliomatose respiratoire diffuse. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **62**, pp. 176-178, 1946.
3. ANDERSON. — *Pathology St-Louis*, 1948. Mosby & C^o. éditeurs, p. 743.
4. ARKIN et WAGNER. — Primary carcinoma of the lung. *J.A.M.A.*, **106**, pp. 587-591, 1936.
5. AYNAUD, PEYRON et FALCHETTI. — Sur le cancer du poumon chez le mouton et ses liens étiologiques avec les lésions parasitaires et infectieuses. *C.R. Académie des Sciences*, **195**, p. 342, 1932.
6. AYNAUD M. — Origine vermineuse du cancer pulmonaire de la brebis. *C.R. Soc. Biologie*, **95**, pp. 1540, 1942, 1926.
7. BARNARD and DAY. — Development of the Terminal air passages of the Human lung. *J. Path. and Bact.*, **45**, p. 67, 1937.
8. BELL E.-T. — Hyperplasia of the pulmonary alveolar epithelium in disease. *Am. J. Path.*, **19**, pp. 901-911, 1943.
9. BERARD M., GALY, DUMAREST J. — Epithélialisation des cavités d'abcès chroniques du poumon. *Presse Médicale*, N^o 17, p. 354, 1946.
10. BERTRAND-FONTAINE, DE BRUX et BERNIER. — Un cas d'adénomatose pulmonaire. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, N^o 24-25, pp. 956-960, 1952.
11. BEZANÇON et DELARUE. — Les scléroses et les formes interstitielles de la tuberculose pulmonaire. *Annale d'Anat. Path.*, **13**, p. 241, mars 1936 — **14**, p. 777, déc. 1937.
12. BONNE C. — Morphological resemblance of pulmonary adenomatosis (jaagziekte) in sheep and certain cases of cancer of the lung in man. *Am. J. Cancer*, **35**, pp. 491-501, 1939.
13. BORREL. — Epithélioses infectieuses et épithélioma. *Ann. Inst. Pasteur*, 1903.
14. BOYD. — Text book of Pathology. *Lea and Febiger*. Philadelphie, 1949.
15. BOYD. — Pathology of Internal Diseases. *Lea and Febiger*. Philadelphie, 1947.
16. FRIESE. — Zur kenntniss des primären lungen carcinoma mit statistischen Angaben. *Frankf. Zeitschr. für Path.*, **23**, p. 48, 1920.
17. BROBECK. — Olaf. Pulmonary adenomatosis. *Acta Radiologica*, **37**, pp. 208-215, 1952.
18. BURIS and ERWIN J.-H. — Pulmonary adenomatosis. *Am. J. Med.*, **7**, pp. 336-344, 1949.
19. CAN D. and SKINNER E.-F., ROBBINS S.-G. and KESSLER C.-R. — Primary neoplasms of the lung. *Dis. Chest.*, **17**, pp. 618-643, 1950.

20. CAUSSADE G. et ISIDOR P. — Histopathologie de deux poumons col-labés par la méthode de Forlanini. Contributions à l'étude de certaines réactions épithéliales péribronchiques. *Bull. Mém. Soc. Méd. Paris*, pp. 1062-1081, 1930.
21. CAUSSADE G. et ISIDOR P. — Contribution à l'étude de certaines réactions dans zones de sclérose pulmonaire. *Ann. d'Anat. Path.*, p. 272, 1931; p. 325, 1933.
22. CAUSSADE G. et ISIDOR P. — Prolifération de l'épithélium bron-chique du lapin infesté. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 437, 1933.
23. COWDRY E.-V. — Studies on the etiology of jaagziekte. The primary lesions. *J. Exp. Med.*, **42**, pp. 323-333, 1925.
24. DACIE J.-V. and HOYLE C. — Malignant adenomatosis (alveolar cell tumor) of the lung. *Brit. J. Tuberc.*, **36**, pp. 534-551, 1935.
25. D'AUNOY, PEARSON and HALPERN. — Carcinoma of the lung. *Am. J. Path.*, **15**, pp. 567, 1939.
26. DAVIS, MARTIN W., SIMON Thomas-R. — Alveolar cell tumor of the lung. *Am. Rev. T.B.*, **62**, pp. 594-609, 1950.
27. DELARUE J., DEPIERRE R., HOUDARD. — La métaplasie bronchique mucipare et ciliée du revêtement de l'alvéole pulmonaire. A propos d'un poumon polykystique et adénomateux. *J. Franç. Med. Chir. Thoracique*, **4**, pp. 352-375, 1949.
28. DELARUE et ORCEL. — Revue critique des techniques de prélèvement et de préparation cytologique. *Sem. Hôp.*, **24**, pp. 1014-1023, 1952.
29. DELARUE et ORCEL. — Valeur de la méthode cytologique. *Sem. Hôp.*, **48**, pp. 2035-2047, 1952.
30. DELARUE N.-C. et GRAHAM E.-A. — Alveolar cell carcinoma of lung. Multicentric tumor of epithelial origin. *J. Thor. Surgery*, **18**, pp. 237-251, 1949.
31. DENNIS J.-M., RABY W.-T., HILDENBRANDT E.-J.-C. — Pulmonary adenomatosis. *An. Int. Med.*, **36**, pp. 667-678, 1952.
32. DRYMALSKI Georges-W., THOMPSON J.-Robert, SWEANY H.-C. — Pulmonary adenomatosis. Report of three cases. *Am. J. Path.*, **24**, pp. 1083-1093, 1948.
33. DUNGALL N. — Epizootic adenomatosis of the lung of sheep its rela-tion to verminous pneumonia and jaagziekte. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **31**, pp. 497-505, 1937-1938.
34. DUNGALL N., GISLASON G. and TAYLOR E.-L. — Epizootic adenoma-tosis in the lung of sheep. Comparisons with jaagziekte, verminous pneumonia progressive pneumonia. *J. Com. Path. and Therap.*, **51**, pp. 46-68, 1938.
35. EWING J. — *Neoplastic diseases* (Philadelphia and London), 1940, pp. 878-882.
36. FARBER S.-M. et al. — *Cytologic diagnosis of lung cancer* (Charles C. Thomas, publisher, 1950).
37. FAVRE et DECHAUME. — Adénome ou inflammation. Les reconstruc-tions épithéliales dans l'inflammation chronique. *J. Med. Lyon*, p. 717, 1928.
38. FAVRE et SAVY. — Pneumonie chronique syphilitique à type histo-logique d'épithélioma. Pseudo. épithélioma syphilitique de l'adulte. *Arch. Med. Exp. et Anat.*, **25**, N° 3, mai 1913.
39. FREEDMAN Benjamin. — Pulmonary adenomatosis report of a case. *Am. Rev. Tb.*, **60**, pp. 258, 263, 1949.

40. FRIED M.-D. — Carcinoma of the lung. *Arch. Int. Med.*, **35**, pp. 1-41, 1925.
41. FRIED M.-D. — Primary carcinoma of the lung. Histogenesis and Metaplasia of bronchial epithelium. *Arch. Path.*, p. 46, July, 1929.
42. FRISSEL L.-F. and KNOX L.-C. — Primary carcinoma of the lung. *Am. Jour. Cancer*, **30**, p. 219, 1937.
43. FRUHLING L. et HORRENBERGER D. — Symposium sur le Cancer du Poumon. *Strasbourg Médical*, tome III, pp. 345-372, 1952.
44. GAGNE F.-R. — Pseudo-adenomatose pulmonaire, une nouvelle observation. *Bull. Ass. franç. Et. Cancer*, tome XXXVII, pp. 266-272, 1950.
45. GALY P. et TOURAINE R. — Diagnostic du cancer broncho-pulmonaire par l'examen histo-cytologique des produits d'aspiration bronchoscopique. *Lyon Médical*, pp. 201-205, 1952.
46. GALY P., BAUD C.-A., DUPREZ A. — Prolifération épithéliale bronchique intra-alvéolaire (adénomatosis et cancer). *Bulletin Histo. appliquée*, **9**, pp. 175-179, 1947.
47. GARSCHIN W.-G., PIGALEW J.-A. — Experimentelle Untersuchungen über atypische epithel wücherungen. *Zeits. f. Krebsforschung*, **33**, p. 631, 1931.
48. EL GAYARZELI M.-E. — On the nature of the pulmonary lining and the origin of the alveolar phagocyte. *Journal of Path. and Bact.*, **43**, pp. 357-366, 1936.
49. GEEVER E.-F., NEUBUERGER K.-T., DAVIS C.-L. — The pulmonary alveolar lining under various pathologic conditions in man and animals. *Am. J. Path.*, **19**, pp. 913-937, 1943.
50. GESCHLICHTER and DENNISON. — Primary carcinoma of the lung. *Am. J. Cancer*, **30**, p. 219, 1937.
51. GEPTS W. — Pulmonary adenomatosis. *Arch. of Path.*, **5**, pp. 473-488, 1952.
52. GITTENS G.-A. and MIHALY J.-P. — Primary carcinoma of the lung. *Disease of chest.*, **21**, pp. 641-654, 1952.
53. GODEL Alfred. — Geschwülst pathologische Beiträge. *Frankf. Zeitschr. für Path.*, **29**, pp. 375-397, 1923.
54. GOOD C.-A., Mc DONALD J.-R., THERON CLAGETT O. and GRIFFITH E.-R. — Alveolar cell tumors of the lung. *Am. J. Roentg.*, **64**, pp. 1-19, 1950.
55. GOOD C.-A., Mc DONALD J.-R., THERON CLAGETT O., GRIFFITH E.-R. — Alveolar cell tumors of the lung. *Coll. Papers of the Mayo Clinic*, **41**, pp. 485-492, 1949.
56. GORDON K. — Note on a case of primary diffuse alveolar carcinoma of the lung. *Lancet*, **2**, pp. 501-502, 1920.
57. GRADY H.-G. and STEWART H.-L. — Histogenesis of induced pulmonary tumors in strain. A. Mice. *Am. J. Path.*, **16**, pp. 417-432, 1940.
58. GRIFFITH E.-R., Mc DONALD J.-R., CLAGETT O.-T. — Alveolar cell tumors of the lungs. *J. Thor. Surgery*, **20**, pp. 949-960, 1950.
59. GRIFFITH E.-R., Mc DONALD J.-R., THERON CLAGETT. — Alveolar cell tumor of the lungs. *Collected Papers of the Mayo Clinic*, **42**, pp. 456-458, 1950.
60. GRUMBACH A. — Tumeurs épithéliales du poumon chez le cobaye à la suite d'injection d'un coryne bacille diphtérique. *Bull. Assoc. Franç. Etude du Cancer*, **15**, pp. 213-237, 1926.

61. HAM A.-W. et BALDWIN K.-W. — A histological study of the development of the lung with particular reference to the nature of alveoli. *Anat. Rec.*, **81**, pp. 363-379, 1941.
62. HARRIS and SCHOTTENBERG. — Anlagen and rest tumours of the lung inclusive of « Mixed tumors ». *Am. J. Path.*, **28**, pp. 955-960, 1942.
63. HATFIELD W.-H. and HILL J.-E. — Pulmonary adenomatosis with a new laboratory finding. *Am. J. Roentg.*, **62**, pp. 525-530, 1949.
64. HELLY K. — Ein seltener primären lungentumor. *Ztschr. für Heilkunde*, **28**, pp. 105-110, 1907.
65. HENSHAW P.-S. and MEYER H.-L. — Further studies on Urethane induced tumors. *J. Nat. Canc.*, **5**, pp. 415-417, 1947.
66. HERBUT P.-A. — Bronchiolar Origin of « Alveolar cell tumor » of the lung. *Am. J. Path.*, **20**, pp. 911-923, 1944.
67. HERBUT P. and CLERF L.-H. — Bronchogenic carcinoma diagnosis by cytologic study of bronchoscopically removed secretion. *J.A.M.A.*, **130**, p. 1006, 1946.
68. HILDENBRANDT. — Pulmonary adenomatosis. Report of a case. *Am. Rev. Tub.*, **57**, pp. 281-286, 1948.
69. HUGUENIN René. — Le cancer primitif du poumon. Thèse Paris, 1928. Masson, édit.
70. HUGUENIN R. et DELARUE J. — Remarques sur les épithéliomas primitifs du poulmon à cellules mucipares. *An Anat. Path.*, **10**, pp. 440-444, 1933.
71. IKEDA K. — Alveolar cell carcinoma of the lung. *Am. J. Clinical Path.*, **15**, p. 50, 1945.
72. JAFFE H.-L. — Primary carcinoma of the lung. *Am. J. Clin. Path.*, **5**, p. 89, 1935.
73. K.Y. CHIU, MY TANG. — Congenital adenomatöil malformation of one lobe of a lung with general anasarca. *Arch. Path.*, **48**, pp. 221-229, 1948.
74. KING J. CASH, CARROL D.-S. — Pulmonary adenomatosis, report of four cases. *Radiology*, **55**, pp. 669-679, 1950.
75. LACKEY Robert-W. — Pulmonary adenomatosis (alveolar cell tumors). *Radiology*, **58**, pp. 215-220, 1952.
76. LAPPLEY T.-C. and FISHER C.-I. — Primary alveolar cell tumor of the lung. *Arch. Path.*, **48**, pp. 107-118, 1949.
77. LAMPE I., ZATSKIN H. — Pulmonary Metastases of pseudo Adenomatosis Basal Cell Carcinoma Mucous and Salivary Gland tumor. *Radiology*, **53**, pp. 379-385, 1949.
78. LESBOUYRIES et BONNAC. — La bouhite du mouton. *Recueil Méd. Veter.*, p. 116, 1940.
79. LETULLE et JACQUELIN. — Les embolies bronchiques cancéreuses. *P.M.*, pp. 825-826, 1924.
80. LIAVAAG K. — Alveolar cell tumour. *Nordisk Medicin*, **42**, pp. 1276-1277, 1949.
81. LOHLEIN M. — Cytisch papillärer Langentumore. *Verhandl. Deutsch Path. Gesellsch.*, **12**, pp. 111-115, 1908.
82. LUCAM F. — La Bouhite ou lymphomatose pulmonaire maligne du mouton. *Rec. Med. Veter.*, p. 118, 1942.
83. Mc CALLUM R.-I. — Alveolar cell tumour of the lung report of a case. *Brit. J. Tub.*, **52**, pp. 90-97, 1948.

84. Mc COY Herbert-J. — Alveolar cell carcinoma of the lung. *Ann. Int. Med.*, **34**, pp. 968-982, 1951.
85. Mc FADYEAN. — Verminous pneumonia in sheep. *J. Comp. Path. and Ther.*, **7**, p. 31, 1894.
86. Mc FADYEAN. — Transformation of alveolar epithelium in verminous pneumonia. *J. Comp. Path. and Ther.*, **33**, p. 1, 1920.
87. Mc FADYEAN. — Jaagziekte. *J. Comp. Path. and Ther.*, **51**, p. 78, 1938.
88. MACKLIN C.-C. — Pulmonic alveolar epithelium. Round table conference. *J. Thor. Surgery*, **6**, pp. 82-88, 1936.
89. MALASSEZ. — Examen histologique d'un cas de cancer encephaloïde du poumon. *Arch. physiol.*, pp. 353-371, 1876.
90. MASSON P. — Diagnostic de laboratoire des tumeurs et diagnostics histologiques. *Traité de Path.*, 1923, Maloine, éd.
91. MOYER John-H. — Pulmonary alveolar adenomatosis report of a case. *Am. Rev. Tb.*, **61**, pp. 131-137, 1950.
92. MOYER J.-H. and ACKERMAN A.-J. — Bronchogenic carcinoma as a differential diagnostic problem in pulmonary disease. *Am. Rev. Tub.*, **63**, pp. 399-416, 1951.
93. MURPHY and STURM. — Primary lung tumors in mice following the cutaneous application of coal tar. *J. of Exp. Med.*, **42**, p. 693, 1925.
94. MUSSER J.-H. — Primary carcinoma of the lungs. *Univ. Pennsylv. Med. Bull.*, **16**, p. 289, 1903-1904.
95. NEUBUERGER K.-I. and GEEVER E.-F. — Alveolar cell tumor of the human lung. *Arch. Path.*, **33**, pp. 551-569, 1942.
96. NEUBUERGER, DENVER and COLO. — Primary multiple alveolar cell tumor of the human lung. *J. Thor. Surg.*, **10**, p. 557, 1941.
97. NORRIS R.-F. — Pulmonary adenomatosis resembling jaagziekte in the guinea pig. *Arch. Path.*, **43**, pp. 553-558, 1947.
98. OBERNDORFFER S. — Zell mutationen und multiple geschwüestenschungen in den lungen Virch. *Arch. f. Path. Anat.*, **275**, p. 728, 1930.
99. ORR. — Multiple Malignant Neoplasms. *J. Path. and Bact.*, **33**, p. 283, 1930.
100. OSSERMAN Kermitt, E. NEUHOFF Harold. — Mucocellular papillary adenocarcinoma of the lung. *J. Thor. Surg.*, **19**, pp. 875-876, 1950.
101. OVERHOLT R., SCHMIDT I.-C. — Silent phase of cancer of lung. *J.A.M.A.*, **141**, pp. 817-821, 1949.
102. PAUL L.-W. and RITCHIE G. — Pulmonary adenomatosis. *Radiology*, **47**, pp. 334-343, 1946.
103. PAUL Lester-W., JULH John-J. — Pulmonary adenomatosis, further Roentgen observations. *Radiology*, **55**, pp. 681-691, 1950.
104. PETERSON E.-W. and HOUGHTON J.-D. — Pulmonary adenomatosis. Report of two cases. *New England J. Med.*, **244**, pp. 429-433, 1951.
105. PLAUCHU M. — Sclérose et réactions tissulaires. *Thèse de Lyon*, 1934.
106. POLICARD A. — *Le poumon*. Masson, éd., 1938.
107. POLICARD A. et GALY P. — *Les bronches*. Masson, éd., 1945.
108. POTT W.-L. and DAVIDSON H.-B. — Bronchiogenic neoplasm masquerading as alveolar cell carcinoma. *J.T.S.*, **21**, pp. 402-419, 1951.
109. RICHARDSON G.-O. — Adenomatosis of the human lung. *J. of Path. and Bact.*, **51**, pp. 297-298, 1940.

110. ROSS I.-S. — Pulmonary epithelium and proliferation reactions in the lung. *Arch. Path.*, **27**, pp. 478-496, 1939.
111. SANTY P., BERARD M., GALY P., LARBRE et BETHENOD. — L'exérèse des tumeurs métastatiques pulmonaires à type de masse périphérique isolée. *Le poumon*, **4**, pp. 283-297, 1952.
112. SAYAGO. — Sobre un caso de tumor primitivo del pulmon (Carcinoma alveolar). *Pr. Med. Argentina*, **19**, pp. 545-550, 1932.
113. SCHREINER and WEHR. — Multiple primary cancer as observed at the State Institute for the Study of the Malignant Disease. *Am. J. Cancer*, **20**, p. 419, 1934.
114. SCHWEISGUTH O. — Epithéliomatose respiratoire diffuse. *Thèse Paris*, 1946.
115. SEEMAN G. — Histobiologie der lunger alveole. *Ziegler beitrage*, Iena, 1931.
116. SHIPMAN Sidney-J., STEPHENS H.-B., BINKLEY F.-M. — Pulmonary alveolar adenomatosis. *Am. Rev. Tub.*, **60**, pp. 788-793, 1949.
117. SIMON M.-A. — Hamartomas of the lung and so called Pulmonary adenomatosis. *Am. J. Med., Sc.*, **216**, pp. 337, 1948.
118. SIMON M.-A. — So called pulmonary adenomatosis and alveolar cell tumors. Report of a case. *Am. J. Path.*, **23**, pp. 413-427, 1947.
119. SIMS J.-L. — Multiple bilatéral pulmonary adenomatosis in man. *Arch. Int. Med.*, **71**, pp. 403-409, 1943.
120. STRAUS. — The microscopical changes in the lungs of mice infected with influenza virus. *M.J. of Path. and Bact.*, **45**, pp. 517-544, 1937.
121. SWAN L.-L. — Pulmonary adenomatosis of man (review of literature and a report of nine cases). *Arch. Path.*, **47**, pp. 517-544, 1949.
122. SWEANY H.-C. — So called alveolar cell cancer of the lung. *Arch. Path.*, **19**, pp. 203-207, 1935.
123. TAFT E.-B. and NICKERSON D.-A. — Pulmonary mucous epithelial hyperplasia pulm. adenomatosis. Report of 2 cases. *Am. J. Path.*, **20**, pp. 395-411, 1944.
124. WALTHER Hans-L. — Unter suchungen uber krebsmetastasen. *Schweiz. Zeitsch für Tuberk.*, **4**, pp. 319-327, 1947.
125. WATSON W.-L. and SMITH R.-R. — Terminal bronchiolar or alveolar cell cancer of the lung. *J.A.M.A.*, **147**, pp. 7-13, 1951.
126. WEIR. — Pulmonary adenomatosis. *Arch. Int. Med.*, **85**, pp. 806-818, 1950.
127. WHITE James-N., MADDING Gordon-F., HERSHBERGER, LOYD R. — Alveolar cell tumor of the lung. *Disease chest.*, **21**, pp. 655-662, 1952.
128. WOOD D.-A. and PIERSON P.-H. — Pulmonary alveolar adenomatosis in man. Is this the same disease as jaagziekte in sheep. *Am. Rev. Tub.*, **51**, pp. 205-224, 1945.
129. WOOLNER L.-B. and Mc DONALD J.-R. — Diagnosis of carcinoma of the lung the value of cytologic study of sputum and bronchiol secretions. *J.A.M.A.*, **139**, p. 497, 1947.
130. WOOLNER L.-B. and Mc DONALD J.-R. — Carcinoma cells in sputum and bronchiol secretions a study of 150 consecutive cases in which results were positive. *Surg. Gynec. and Obst.*, **88**, pp. 273-290, 1949.
131. YOUNG J.-S. — Further experiments on production of hyperplasia in alveolar epithelium of the lung of the rabbits. *J. Path. and Bact.*, **31**, pp. 705-721, 1928.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION ET HISTORIQUE.....	13
CHAPITRE PREMIER. — La prolifération est locale dans le cadre d'une inflammation ou d'une atélectasie chroniques.....	17
CHAPITRE II. — Les formes unicentriques.....	23
CHAPITRE III. — Les formes multicentriques.....	35
Symptomatologie	35
L'évolution	38
Caractéristiques anatomo-pathologiques	41
Les observations	47
Iconographie	64
CHAPITRE IV. — Les problèmes posés par les formes multicentriques	65
Histogénèse des proliférations intra-alvéolaires.....	65
Etiologie des proliférations intra-alvéolaires multicentriques	68
CONCLUSIONS	73
BIBLIOGRAPHIE	75

